



# Rare knakkers: zeldzame huidtumoren

M.W. Bekkenk<sup>1</sup>, Y.S. Elshot<sup>2,3</sup>, S.E. Uitentuis<sup>2</sup>, B. Zupan-Kajcovski<sup>4</sup>, D. Tio<sup>1</sup>

Naast de zeer frequent voorkomende basaalcelcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen worden incidenteel ook andere typen niet-melanoom huidkanker geconstateerd. Denk hierbij aan het merkelcelcarcinoom (MCC), adnexcarcinomen, bepaalde types cutane lymfomen en allerlei soorten sarcomen van de huid. Bijna bij al deze tumoren wordt er initieel niet tot nauwelijks gedacht aan deze aandoeningen. [1,2] Bovendien komen veel van de zeldzame vormen van huidkanker vooral voor bij mensen die al bekend zijn met 'gewone' vormen van huidkanker, zoals bij solide orgaantransplantatiepatiënten en mensen met ernstig actinisch beschadigde huid. Toch is het belangrijk aan deze tumoren te denken, omdat het gedrag van veel van deze vormen van huidkanker anders is en veelal agressiever. Zodoende is verder onderzoek en aanvullende therapie regelmatig geïndiceerd.

## MERKELCELCARCINOOM

Het MCC is een vrij zeldzame, maar vaak agressieve tumor. Het presenteert zich meestal als een aspecifieke roodpaarse, snel groeiende, maar zelden ulcererende, laesie in het hoofd-halsgebied bij ouderen met een licht huidtype. Meer atypische presentaties, zoals cysteuze of subcutane laesies zijn beschreven. In Nederland worden ongeveer 170 nieuwe MCC's geconstateerd per jaar, maar de incidentie stijgt snel. [3] In vergelijking: dat is ongeveer 35 keer minder vaak dan het melanoom. Na een biopsie is de diagnose tegenwoordig relatief eenvoudig te stellen. Vooral de CK20, die eenduidig positief is, zorgt voor een meer eenduidige diagnose. [4] Overigens is de voorlopercel van het MCC wel een groot discussiepunt. Aanvankelijk werd aan een neuro-endocriene oorsprong (de merkelcel) gedacht, dat zorgde voor de naam, maar de laatste tijd wordt dit steeds onwaarschijnlijker geacht. [5] Eén van de andere kandidaten is een stamcel van de dermale huid afkomstig uit de neurale lijst. Daarnaast is vanwege de positiviteit van de cellen voor *paired box 5*, ook een vroege B-cel genoemd als cel van oorsprong. [6] De rol van het merkelcelpolyoomvirus dat in ongeveer de helft van de MCC's wordt gevonden is nog niet volledig opgehelderd, maar virusnegatieve gevallen blijken een slechtere prognose te hebben. Na de pathologische bevestiging van een MCC zal er extra aandacht moeten zijn voor de drainerende lymfklieren en bij verdenking wordt een echo met cytologische punctie geadviseerd. Er zal een schildwacht-klierprocedure (SWKP) moeten worden aangeboden indien er geen palpabele klieren aanwezig zijn. Het percentage dat na een SWKP positieve klieren blijkt te hebben is aanzienlijk: 25-30% van de patiënten met klinisch negatieve klieren blijkt (micro)metastasen in de SWK te hebben. [7] Aangezien het bijna altijd oudere patiënten betreft met laesies in het hoofd-halsgebied (waar bekend is dat de SWKP minder sensitief is en meer kans geeft op morbiditeit) en de impact op de prognose van het verwijderen van deze klieren niet geheel duidelijk is,

moet deze ingreep goed besproken worden met de patiënt. Bij twijfel over metastasen op afstand kan een (pet-)CT-scan worden overwogen. De prognose van het MCC is matig, zelfs bij presentatie met alleen lokale ziekte is er een vijfjaarsoverleving van rond de 50%, maar dat zakt naar 15% bij al aanwezige metastasen bij diagnose. [8] De belangrijkste therapie is chirurgie, waarbij er internationaal discussie is over de vrije marge, waarbij tot 2 cm marge wordt geadviseerd. Bij een recente systematische review van de literatuur lijkt er geen verschil in de prognose te ontstaan na excisie door Mohs, met 1 cm of met 2 cm marge. [9] Radiotherapie lijkt een goede (additionele) therapie, ook de drainerende lymfklieren zouden bij een positieve SWKP mee bestraald kunnen worden. Primaire radiotherapie kan overwogen worden bij patiënten die geen kandidaten zijn voor chirurgie. [10] Voor het gemetastaseerde MCC is chemotherapie weinig effectief, immunotherapie (door middel van anti-PD1-therapie) is een interessante nieuwe optie, maar is nog maar bij een zeer beperkt aantal patiënten ingezet. [11]

## ADNEXCAFCINOMEN

Deze heterogene groep tumoren, die afkomstig is van de huidadnexen, presenteert zich vaak in het hoofd-halsgebied. Het is een zeldzame groep, met een geschat aantal nieuwe gevallen per jaar in Nederland rond de tachtig en vooral bij mensen op hoge leeftijd. Ook voor deze groep geldt dat er zelden initieel gedacht wordt aan een maligne adnextumor. [1] Deze tumoren hebben geen specifieke klinische kenmerken, kunnen op andere soorten niet-melanoom kanker lijken en omdat ze zeldzaam voorkomen kunnen zowel de clinicus als de patholoog hiermee moeilijk ervaring opdoen. Daarom is ook de histologische diagnose soms (zeer) lastig. Toch is het belang van duidelijke onderlinge differentiatie en juiste diagnose groot omdat de kans op (lokale) recidieven en metastasering verschilt. Daarnaast moet er ook gedacht worden dat sommige

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

<sup>2</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

<sup>3</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam



Figuur 1. Lokalisatie cutaan T-cellymfoom, eccrien carcinoom en een pleiomorf sarcoom.

van deze adnexcarcinomen in het kader van bepaalde erfelijke aandoeningen kunnen voorkomen, zoals talgkliercarcinomen in Llynch/Muir-Torre en spiradenocarcinomen in brooke-spieglersyndroom.

Een van de meest voorkomende uit de groep apocriene-eccriene carcinomen (figuur 1) is het microcysteus adnexcarcinoom dat notoir lastig kan zijn om lokaal volledig te verwijderen. Vanwege hoge recidiefkans (> 50%) wordt mohschirurgie dan ook regelmatig geadviseerd. Hierbij is een belangrijke valkuil de verwarring met het benigne plaquetype syringoom dat kan leiden tot overbehandeling. [12]

## SARCOMEN

Deze heterogene groep van tumoren bevat een aantal entiteiten die niet alleen een verschillende presentatie hebben, maar ook een zeer verschillende prognose hebben en behandeling behoeven. De meest bekende en relatief frequent voorkomende vorm van het sarcoom: het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) wordt vaak initieel gemist. Deze aandoening oogt vaak initieel als een dermatofibroom of verlittekening en treft ook jongere personen en zelfs kinderen, zodat er vaak niet direct aan maligniteit wordt gedacht. Deze tumor groeit langzaam en heeft een laag metastaserend potentieel. De behandeling is dan ook vooral chirurgisch, waarbij mohschirurgie mogelijk minder kans geeft op een lokaal recidief. [13]

Er is discussie of het atypisch fibroxanthoom (AFX) ook beschouwd moet worden als een type sarcoom. De afgrenzing tussen het AFX en het pleiomorf dermaal sarcoom (ook bekend als ongedifferentieerd pleiomorf sarcoom) (figuur 1) is niet eenvoudig en mogelijk betreft het een spectrum waarbij bij het AFX de maligne cellen meer oppervlakkig en bij het ongedifferentieerde pleiomorf sarcoom dieper gelegen zijn. Het betreft snel groeiende, rode (soms ulcererende) plaques of nodi die zich presenteren op (sterk) zonbeschadigde huid van vooral oudere personen, die vaak al bekend zijn met andere vormen van huidkanker. Chirurgie is de eerstekeustherapie, metastasering gebeurt relatief zeldzaam en is overwegend lymfogene. Bij het pleiomorf dermaal sarcoom is er sprake van een hogere kans op metastasering, waarbij adjuvante radiotherapie, naast chirurgie, mogelijk een rol heeft. [14]

Angiosarcomen hebben een vrij specifieke presentatie, maar zowel klinisch als histologisch kunnen bij vroege tumoren de maligne kenmerken niet evident zijn en worden ze nogal eens beoordeeld als een benigne vasculaire aandoening. [15] De prognose van de angiosarcomen is slecht, waarschijnlijk mede

door de vaak late diagnose. De metastasering verloopt over het algemeen hematogeen. Een beruchte presentatie is een angiosarcoom in een eerder bestraald gebied (vooral status na mammacarcinoom) en wordt dan ook het stewart-trevesyndroom genoemd. [16]

Andere sarcomen van de huid zijn zeer zeldzaam, het leiomyosarcoom, liposarcoom en andere vormen van het sarcoom van de huid zijn zo zeldzaam dat ze geen standaard beleid hebben en dat bespreking in een (sarcoom) multidisciplinair overleg wordt geadviseerd. Er zal bijna altijd een combinatie van chirurgie en radiotherapie worden geadviseerd, respons op chemotherapeutische behandeling is over het algemeen laag.

## CUTANE LYMFOMEN (FIGUUR 1)

Een aantal primaire cutane lymfomen presenteren zich met een solitaire laesie en kunnen klinisch makkelijk verward worden met bijvoorbeeld een sarcoom van de huid. Primair cutane lymfomen die zich kunnen presenteren met een solitaire laesie kunnen zowel van (NK-)T-celorigine als B-celorigine zijn. Voor de T-cellymfomen zijn het vooral het primair cutaan CD30+ grootcellig anaplastisch lymfoom, primair cutaan CD4+ klein/medium T-cellymfoproliferatie en het perifere T-cellymfoom en voor de B-cellymfomen betreft het primair cutaan marginalezonelymfoom, het primair cutaan follikelcentrumlymfoom en het primair cutaan grootcellig B-cellymfoom, *leg*-type. [17] Natuurlijk kan ook een nodaal lymfoom zich presenteren in de huid en zal er adequate staging moeten plaatsvinden om te kunnen vaststellen dat het een primair cutaan lymfoom betreft. De prognose en therapie wisselt sterk tussen de verschillende subtypes primair cutane lymfomen, waarbij er soms een zeer goede prognose (CD4+ klein/medium T-cellymfoproliferatie, CD30+ grootcellig anaplastisch T-cellymfoom, marginale zone B-cellymfoom en follikelcentrumlymfoom), maar soms ook erg slecht (perifere T-cellymfoom NOS).

## LITERATUUR

1. Stam H, van de Wiel BA, Klop WMC, et al. Skin adnexal carcinoma of the head and neck: a retrospective study in a tertiary referral center. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(4):1001-10.
2. Pasta V, Vergine M, D'Orazi V, Scipioni P, Monti M, Redler A. Merkel-cell carcinoma: preoperative clinical diagnosis and therapeutic implications. *Ann Ital Chir* 2014;85(4):352-7.
3. Uitentuis SE, et al. Treatment and survival of Merkel cell carcinoma since 1993: a population-based cohort study in the Netherlands. Submitted.

4. Moll R, Lowe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1992;140(2):427-47.
5. Tilling T, Moll I. Which are the cells of origin in merkel cell carcinoma? *J Skin Cancer* 2012;2012:680410.
6. Zur Hausen A, Rennspiess D, Winnepenninckx V, Speel EJ, Kurz AK. Early B-cell differentiation in Merkel cell carcinomas: clues to cellular ancestry. *Cancer Res* 2013;73(16):4982-7.
7. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2300-9.
8. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3564-71.
9. Uitentuis SE, et al. Merkel cell carcinoma, the impact of clinical excision margins and Mohs micrographic surgery on recurrence and survival: a systematic review, submitted.
10. Green MD, Hayman JA. Radiotherapy in the multidisciplinary management of merkel cell carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(6):776-81.
11. Sellah D, Saint-Jean M, Peuvrel L, Khammari A, Quereux G, Dreno B. Anti-PD1 in Merkel cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma, description of five cases and recent data from the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018.
12. Wallace JS, Bond JS, Seidel GD, Samie FH. An important mimicker: plaque-type syringoma mistakenly diagnosed as microcystic adnexal carcinoma. *Dermatol Surg* 2014;40(7):810-2.
13. Veronese F, Boggio P, Tiberio R, et al. Wide local excision vs. Mohs Tubingen technique in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: a two-centre retrospective study and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(12):2069-76.
14. Soleymani T, Tyler Hollmig S. Conception and management of a poorly understood spectrum of dermatologic neoplasms: Atypical fibroxanthoma, pleomorphic dermal sarcoma, and undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(8):50.
15. Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto VG, Ivan D, Aung PP. Cutaneous angiosarcoma: a current update. *J Clin Pathol* 2017;70(11):917-25.
16. Sharma A, Schwartz RA. Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1342-8.
17. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-85.

## SAMENVATTING

Zeldzame typen huidkanker zijn in te delen in merkelcelcarcinomen, adnexcarcinomen, bepaalde types cutane lymfomen en sarcomen van de huid. Aan deze tumoren wordt vaak initieel niet gedacht. Het merkelcelcarcinoom (MCC) is een vrij zeldzame, maar agressieve tumor. De prognose van MCC is matig waarbij er aandacht moet zijn voor drainerende lymfeklieren. De belangrijkste therapie is chirurgie. Adnexcarcinomen zijn een heterogene groep tumoren die ontstaan uit de adnexen van de huid. Ze kunnen ook voorkomen in het kader van bepaalde erfelijke syndromen zoals Lynch/Muir-Torre of Brooke-Spiegler. De sarcomen betreffen eveneens een heterogene groep. Hieronder vallen onder andere het dermatofibrosarcoma protuberans, atypisch fibroxanthoom en angiosaroom. Meestal is de eerste keus van therapie chirurgie. Primaire cutane lymfomen die zich kunnen presenteren met een solitaire plek kunnen zowel van (NK-)T-, als B-celorigine zijn. Voor de T-cellymfomen zijn het vooral het primair cutaan CD30+ grootcellig anaplastisch lymfoom, primair cutaan CD4+ klein/medium T-cellymfoproliferatie en het perifeer T-cellymfoom. Voor de B-cellymfomen betreft het primair cutaan marginalezonelymfoom, het primair cutaan follikelcentrumlymfoom en het primair cutaan grootcellig B-cellymfoom, leg-type.

## TREFWOORDEN

saroom – adnexcarcinoom – lymfoom – merkelcelcarcinoom – prognose – therapie

## SUMMARY

Rare types of skin cancers are Merkel cell carcinoma, adnexal carcinomas, certain cutaneous lymphomas and sarcomas of the skin. Often, these tumours are not initially recognized. Merkel cell carcinoma is rare but aggressive tumour. The prognosis is poor and draining lymph nodes warrant extra attention. The mainstay of therapy is surgery. Adnexal carcinomas are a heterogeneous group of tumours which arise from the appendages of the skin. Skin adnexal carcinomas can occur in the context of inherited cancer syndromes such as Lynch/Muir-Torre syndrome or Brooke-Spiegler syndrome. The sarcomas of the skin group include dermatofibrosarcoma protuberans, atypical fibroxanthoma and angiosarcomas. Usually these are treated surgically. Primary cutaneous lymphomas can present as a solitary lesion, these can be of (NK-)T-cell or B-cell origin. Primary cutaneous T-cell lymphomas are usually CD30+ large cell anaplastic lymphomas, CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative or peripheral T-Cell lymphoma. Primary cutaneous B-cell lymphomas are usually cutaneous marginal zone lymphoma, follicle centre lymphoma or the primary cutaneous large B-Cell lymphoma (leg type).

## KEYWORDS

sarcoma – adnexal tumours – lymphoma – merkel cell carcinoma – prognose – therapy

Potentiële belangenverstrengeling

M.W. Bekken: sprekersvergoedingen ontvangen van BMS, Novartis, Sanofi-Genzyme.

## CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Bekken

E-mail: m.w.bekkenk@amc.uva.nl