

# Maligne adnektumorer i huden

Anders Klit<sup>1</sup>, Ann Hærskjold<sup>2</sup>, Ulrikke Lei<sup>2</sup>, Vera Skødt<sup>3</sup> & Jennifer Berg Drejvø<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Klinik for Plastik-  
kirurgi, Brystkirurgi og  
Brandsårsbehandling,  
Rigshospitalet  
2) Hud- og allergi-  
afdelingen,  
Gentofte Hospital  
3) Patologiafdelingen,  
Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2016;178:V03160163

Maligne adnektumorer (MA) er en gruppe af sjældent forekommende carcinomer. I virkeligheden er MA en heterogen gruppe af maligne tumorer, som uddifferentierer sig i retning af forskellige hudassocierede strukturer: hårfollikler samt ekkrine, apokrine og sebaceøse kirtler. I WHO's klassifikation af hudcancer inddeles MA i forhold til deres morfologiske differentiering i tre grupper: 1) apokrine-ekkrine, 2) sebaceøse og 3) follikulære [1]. MA opstår oftest de novo eller sjældnere gennem malign transformation fra en benign adnektumor. Eftersom MA forekommer sjældent og kan ligne de benigne adnektumorer, de almindeligt forekommende hudcarcinomer (basocellulært karcinom og planocellulært karcinom) og metastaser fra adenokarcinomer kan det være udfordrende at stille den rigtige diagnose [2, 3]. Formålet med denne artikel er at øge kendskabet til MA mhp. korrekt diagnostik, udredning, visitation og behandling. MA er sjældne sygdomme, og prognosen afhænger af korrekt diagnostik og behandling.

## EPIDEMIOLOGI

Der foreligger ikke danske eller skandinaviske opgørelser over forekomsten af MA. I en gennemgang af data fra europæiske cancerregistre er der fundet en samlet incidensrate (IR) for MA i Europa på 2,77 mio./personår og i Nordeuropa på 4,0 mio./personår [4]. I et populationsbaseret studie fra Holland er der fundet en samlet IR på 5,3 mio./personår med en incidensstigning på 2,2% pr. år [5]. Den overordnede kønsratio (mand:kvinde) er fundet at være 1:2, gennemsnitsalderen ved diagnosen var 72 år (kvinder 74 år, mænd 71 år), og den højeste incidens fandt man i den ældste aldersgruppe (> 90 år) [5]. Endvidere fandt man, at MA var lokaliseret på hoved eller hals (52%), truncus (19%), genitalia (14%), ben (9%) og arme (7%). Ca. 93% af tumorerne var lokaliseret på diagnosetidspunktet (lokale metastaser 2,6%, regionale metastaser 3,3%

og fjernmetastaser 1,2%) [5]. Et-, fem- og tiårs samlet overlevelse blev opgjort til hhv. 95%, 84% og 77%. Femårsoverlevelse for patienter med lokaliserede T1-tumorer (≤ 2 cm) og T2-tumorer (> 2 cm) blev opgjort til hhv. 92% og 83%. Femårsoverlevelse ved regionale metastaser blev opgjort til 39%, og ved fjernmetastaser var den 0% [5].

## MALIGNE ADNEKTUMORER I HUDEN

Af MA i de tre hovedgrupper er to tredjedele apokrine-ekkrine carcinomer, en fjerdedel er sebaceøse carcinomer, og ca. en hundrededel er follikulære carcinomer, derudover er der en gruppe af tumorer, som ikke endeligt kan underklassificeres [5].

### Apokrine-ekkrine carcinomer

Apokrine svedkirtler forekommer aksillært, anogenitalt, i øregangen, på areola og på øjenlågene [6]. Ekkrine svedkirtler, glandulae sudoriferae, findes over hele kroppen, fraset prolabiet, klitoris, glans penis og indersiden af preputium. De forekommer med den højeste koncentration på håndflader og fodsåler [6].

Apokrine adenokarcinomer udgår fra apokrine kirtler og forekommer således fortrinsvis i aksillerne og anogenitalområdet. Tumorerne er typisk faste eller cystisk-nodulære processer. De vokser fortrinsvis lokalt og har tendens til lokalt recidiv. Der er beskrevet tilfælde med regionale metastaser og fjernmetastaser, om end de forekommer sjældent [7].

Ekkrine carcinomer underopdeles i subtyperne: malignt ekkrint poroma (porokarcinom), malignt ekkrint spiradenokarcinom, malignt nodulært hidradenom (akrospirokarcinom), malignt kondroidt syringoma (*malignant mixed tumor*), mikrocystisk adnektokarcinom, syringoidt ekkrint karcinom (syringocystadenocarcinoma papiliferum), mucinøst adenocystisk karcinom, adenoidcystisk karcinom (malignt cylindrom), digitalt papillært adenokarcinom (**Figur 1**), mammær og ekstramammær Pagets sygdom. De ekkrine MA udgør et bredt morfologisk spektrum, og en præcis underopdeling er ikke altid mulig.

Ekkrine MA kan forekomme over hele kroppen, dvs. på både hoved-hals, truncus, genitalier og ekstremiteter. Tumorerne ses som nodulære processer eller plaques med tendens til ulceration. Lokale recidiver er hyppige for de fleste subtyper, særligt for malignt ekkrint poroma [8], mikrocystisk adnektokarcinom [9] og syringoidt ek-

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Maligne adnektumorer er en heterogen gruppe af sjældent forekommende tumorer og er klinisk og histologisk meget varierede.
- ▶ Diagnosen er udfordrende, eftersom tumorerne kan ligne mere almindeligt forekommende hudcarcinomer og metastaser fra især adenokarcinomer.
- ▶ Behandlingen er overvejende kirurgisk, og tumorerne fjernes med en stor excisionsmargin, som ofte nødvendiggør rekonstruktion af bløddele.

krint karcinom [10]. Metastaser forekommer hyppigt ved nogle subtyper (malignt ekkrint spiradenokarcinom [11], malignt kondroidt syringoma [12] og malignt ekkrint spiradenokarcinom [13]), og der beskrives en forekomst af metastaser hos op til 60% af patienterne.

### Sebaceøst karcinom

Glandulae sebaceae (talgkirtler) findes over hele menneskets hud fraset håndflade, fodsål og fodryg. Den højeste koncentration findes i ansigtet samt på skalpen, brystet og ryggen. Talgkirtlen udtømmes i hårfolliklens øverste del. Dog forekommer talgkirtler uden relation til hårfolliklerne ved den muko-kutane overgang på læberne og indersiden af kinderne [6].

Sebaceocellulært karcinom findes overvejende på hovedet og halsen og særligt på øjenlågene og -brynene (ca. 75% er lokaliseret til øjenomgivelserne). Tumoren vokser langsomt og ses som en rødlig nodulus eller plaque, som kan ulcerere. Der er også beskrevet tilfælde på genitalia externa, truncus og ekstremiteterne. Tumoren vokser lokalt aggressivt og har tendens til at recidivere. Metastasering er beskrevet i få tilfælde og fortrinsvis til regionale lymfeknuder [14].

### Follikulære karcinomer

Hårfolliklerne findes over hele legemsoverfladen, fraset håndfladerne og fodsålerne [6].

De follikulære karcinomer underopdeles i subtyperne pilomatrikskarcinom og proliferativt trikolemmalt cystisk karcinom. De er typisk lokaliseret til hovedet, hvor koncentrationen af hår typisk er højest. Tumorerne ses som nodulære processer med tendens til ulceration og evt. lokal alopeci. Lokalrecidiv og metastaser forekommer hyppigt [15, 16].

Foruden ovennævnte grupper resterer en gruppe af MA, som ikke kan underklassificeres. Gruppen udgør 14% af alle MA [5].

### DIAGNOSE

Diagnosen stilles bedst på en excisionsbiopsi, hvor man har medtaget hele tumoren og overgangen til normalt væv. En repræsentativ stansebiopsi/*curettage* kan danne grundlag for diagnosen, men muligheden for vurdering af morfologi og vækstmønster er mere begrænset. Kliniske oplysninger og differentialdiagnostiske overvejelser er vigtige bidrag, når diagnosen stilles. Biopsien vil ofte være taget hos en praktiserende dermatolog. Når MA diagnosticeres, bør den videre udredning og behandling foregå på en kirurgisk specialafdeling, oftest en plastikkirurgisk afdeling, og i særlige tilfælde med involvering af flere kirurgiske specialer.

### PATOLOGI

#### Klassifikation

MA klassificeres iht. International Classification of Dis-

 FIGUR 1



Hos en 40-årig mand udvikledes der over ca. halvandet år en tumor i neglelejet på højre første finger. Ud fra en primær stansebiopsi diagnosticerede man forandringen som svedkirtelderiveret malign adnektstumor. Tumoren blev excideret i 10 mm's afstand og defekten dækket med et delhudstransplantat. Endelig histologisk undersøgelse viste radikalt fjernet digitalt papillært adenokarcinom. Han blev derefter fulgt hver fjerde måned. Efter opfølgning i godt to år var der ikke fundet recidiv eller disseminering.

eases (ICD-10) i kategorien »anden hudkræft« (DC44) og stadienddeles iht. TNM Classification of Malignant Tumours (7. version) [17]. Karcinomer på øjenlågene følger en særskilt TNM-klassifikation. Tumorer klassificeres endvidere i forbindelse med patologiundersøgelser iht. Systematic Nomenclature of Medicine (SNOMED) [18].

### Differentialdiagnostik

MA kan være vanskelige at skelne fra deres benigne sidestykker, der er langt hyppigere. Særligt i tilfælde med aggressivt voksende benigne adnektstomerer f.eks. aggressive cylindromer, som ses i sjældne tilfælde. MA kan have histologisk lighed med planocellulært karcinom og basocellulært karcinom. Ved især de ekkrine-apokrine MA kan differentialdiagnosen stå over for kutan metastase fra brystkræft, der dog hyppigst forekommer på thoraxforfladen og i aksillerne. MA kan også morfologisk ligne metastaserende adenokarcinom fra lunger, nyrer, blære, ovarier og prostata eller gastrointestinalt kutant lymfom og ikkepigmenteret malignt melanom.

Immunhistokemi kan bidrage til adskillelsen af de enkelte undertyper af MA, dog er vurderingen af immunhistokemi ved MA kompleks. Yderligere kan immunhistokemi benyttes til at adskille MA fra deres benigne sidestykker ved brug af en proliferationsmarkør. Endelig har immunhistokemi en vigtig funktion ift. at differentiere MA fra adenokarcinomer fra andre organer.

## UDREDNING

Nogle MA-subtyper har høj forekomst af regionale metastaser og fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, og man kan overveje PET/CT af især malignt ekkrint poroma [8], malignt ekkrint spiradenokarcinom [11], malignt nodulært hidradenom [13] og malignt kondroidt syringoma [12].

Flere undertyper af MA (særligt sebaceøst karcinom og mucinøst adenocystisk karcinom) kan være svære at skelne fra kutane adenokarcinommetastaser, der udgår fra ovarie-, bryst- og lungecancer eller intestinal cancer, som trods alt er hyppigere. Således kan det være nødvendigt at foretage supplerende undersøgelser i form af endoskopi, mammografi, UL-skanning eller PET/CT for at udelukke metastase fra en okkult tumor.

Muir-Torres syndrom (autosomal dominant arvegang) skal have in mente hos patienter med forekomst af sebaceøst karcinom eller benigne sebaceøse tumorer og kræft i et af følgende organer/organsystemer: gastro-intestinal (fortrinsvist kolorektalkræft), levergaldeveje, endometriet, ovarierne eller urinvejene [19]. Patienter, hvor man har mistanke om Muir-Torres syndrom, skal henvises til en klinisk genetisk afdeling mhp. videre udredning.

## BEHANDLING

### Kirurgisk behandling

MA behandles kirurgisk. Der er fundet øget risiko for død uden kirurgisk behandling sammenlignet med efter kirurgisk behandling for både overordnet overlevelse (*hazard ratio* (HR): 1,27; 95% konfidensinterval (KI): 1,01-1,59), og sygdomsspecifik overlevelse (HR: 2,81 95% KI 1,09-7,23) [20].

I Danmark behandles MA med excision i 1-2 cm's afstand, afhængigt af tumortypen, med udmåling fra tumorkanten (eller cikatricen efter excisionsbiopsi) [5, 20]. I dybden excideres tumoren til den underliggende fascie. I ansigtet, hvor der ikke er muskelfascier, medtages hele subcutis. I tilfælde, hvor der kræves en rekonstruktion af bløddele efter excisionen (mobilisering af lokalt væv eller hudtransplantat), bør behandlingen foregå på en plastikkirurgisk afdeling. Andre specialer kan også være involveret i behandlingen, f.eks. ortopædkirurgi eller oftalmologi. Digitalt papillært adenokarcinom [21] forekommer hyppigst på fingrene og kan nødvendiggøre amputation for at opnå radikalitet (Figur 1).

Ved påvisning af lokoregional disseminering (biopsiverificeret) foretages lymfeknuderømning af den relevante region (cervikal-, aksillær-, ingvinal- eller iliakalsairese) [20]. Perioperative fryse-biopsier benyttes i udgangspunktet ikke ved excisioner i 2 cm's afstand. Frysebiopsier kan benyttes i udvalgte tilfælde, hvor man vælger mindre resektionsafstand pga. andre hensyn som f.eks. lokalisering i ansigtet.

*Sentinel node*-biopsi er beskrevet i litteraturen, men der foreligger ikke dokumentation for effekt.

### Onkologisk behandling

Der findes ikke randomiserede eller prospektive studier, hvor man har evalueret effekten af strålebehandling eller kemoterapi ved MA. Der er på nuværende tidspunkt ikke overbevisende dokumentation for effekt af onkologisk behandling ved MA.

### Stråleterapi

En undersøgelse af effekten af stråleterapi har vist en signifikant overdødelighed blandt patienter, som er blevet behandlet med stråleterapi (HR: 1,45 (95% KI: 1,00-2,10)), sammenlignet med patienter, som er blevet behandlet med kirurgi [5].

### Medicinsk-onkologisk behandling

Litteraturen præges af mindre opgørelser, og der foreligger ikke prospektive opgørelser eller randomiserede studier. Der er ikke konsensus om behandling med kemoterapi [22].

### Adjuverende behandling

Bedømt ud fra den eksisterende litteratur er der ikke grundlag for at give patienter, der har MA, adjuverende strålebehandling [20] eller medicinsk behandling [22].

## OPFØLGNING

Der foreligger ikke nationale retningslinjer for opfølgning af MA. Planocellulære karcinomer og bløddelsarkomer er de cancertyper, der har størst lighed med MA mht. vækst- og recidivmønster samt metastaseringspotentiale [23, 24]. For MA som samlet gruppe foreslår vi opfølgning hver 3.-6. måned i to år. Ved tumorer med højere risiko for recidiv (lokaliseret ved legemsåbninger og > 2 cm) T2-tumorer, tidligere recidiv og perineural vækst) følges patienterne mere intensivt.

## SUMMARY

Anders Klit, Ann Hærskjold, Ulrikke Lei, Vera Skødt & Jennifer Berg Drejøre:  
Malignant adnexal carcinomas of the skin

Ugeskr Læger 2016;178:V03160163

Malignant adnexal carcinomas of the skin are rare but associated with high propensity for local recurrence, and for some of the distinct subgroups they are known to metastasize regionally or distant. Biopsy is necessary for correct diagnosis, as the lesions cannot be separated from other tumour types entirely on their clinical appearance. The histologic diagnosis is troublesome, and the lesions are often mistaken for their benign counterpart, basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma. The lesions are

treated with surgery. Radiotherapy and chemotherapy may play a role in treatment, although the evidence is limited.

**KORRESPONDANCE:** Anders Klit. E-mail: anders.klit@regionh.dk

**ANTAGET:** 3. maj 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 27. juni 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. LeBoit PE, Burg G, Weedon DSA, red. Pathology and genetics of skin tumours – WHO/IARC Classification of Tumours. 3rd ed. IARC Publications, 2006. [www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb6/index.php](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb6/index.php) (17. dec 2015).
2. Alsaad KO, Obaidat N, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms – part 1: an approach to tumours of the pilosebaceous unit. *J Clin Pathol* 2007;60:129-44.
3. Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms – part 2: an approach to tumours of cutaneous sweat glands. *J Clin Pathol* 2007;60:145-59.
4. Mallone S, de Vries E, Guzzo M et al. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48:1167-75.
5. Stam H, Lohuis PJFM, Zupan-Kajcovski B et al. Increasing incidence and survival of a rare skin cancer in the Netherlands. *J Surg Oncol* 2013;107:822-7.
6. Brüel A, Christensen EI, Geneser F et al. Genesers histologi. 1st ed. Munksgaard, 2012.
7. Robson A, Lazar AJF, Ben Nagi J et al. Primary cutaneous apocrine carcinoma: a clinico-pathologic analysis of 24 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:682-90.
8. Robson A, Path MRC, Greene J et al. Eccrine porocarcinoma (malignant eccrine poroma): a clinicopathologic study of 69 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:710-20.
9. Snow S, Madjar DD, Hardy S et al. Microcystic adnexal carcinoma: report of 13 cases and review of the literature. *Dermatol Surg* 2001;27:401-8.
10. Numata M, Hosoe SIN. Syringadenocarcinoma papilliferum. *J Cutan Pathol* 1985;12:3-7.
11. Hantash BM. De novo malignant eccrine spiradenoma: a case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2006;32:1189-98.
12. Barnett MD, Wallack MK, Zuretti A et al. Recurrent malignant chondroid syringoma of the foot: a case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2000;23:227-32.
13. Waxtein L, Vega ECR. Malignant nodular hidradenoma. *Int J Dermatol* 1998;37:225-8.
14. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Malignant adnexal neoplasms. *Mod Pathol* 2006;19:S93-S126.
15. Sassmannshausen JCM. Pilomatrix carcinoma: a report of a case arising from a previously excised pilomatrixoma and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(suppl 2):358-61.
16. Satyaprakash AK, Sheehan DJ, Sanguenza OP. Proliferating trichilemmal tumors: a review of the literature. *Dermatol Surg* 2007;33:1102-8.
17. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, red. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. UICC International Union Against Cancer, 2010.
18. Patobank. SNOMED. [www.patobank.dk/index.php?ID=1&lang=da](http://www.patobank.dk/index.php?ID=1&lang=da) (12. dec 2015).
19. Ponti G, Pellacani G, Seidenari S et al. Cancer-associated genodermatoses: skin neoplasms as clues to hereditary tumor syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85:239-56.
20. Martinez SR, Barr KL, Canter RJ. Rare tumors through the looking glass. *Arch Dermatol* 2011;147:1058-62.
21. Frey J, Shimek C, Woodmansee C et al. Aggressive digital papillary adenocarcinoma: a report of two diseases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:331-9.
22. de Iulius F, Amoroso L, Taglieri L et al. Chemotherapy of rare skin adnexal tumors: a review of literature. *Anticancer Res* 2014;34:5263-8.
23. Cramers M, Gniadecki R, Jemec G et al. Spinocellulær hudcancer (SCC). *Dansk Dermatologisk Selskab*, 2008:1-5. <http://2convert.dk/dds/wp-content/uploads/2012/08/scc.pdf> (12. dec 2015).
24. Sundhedsstyrelsen. Opfølgningsprogram for sarkomer. 2015:12-20. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/~media/A412E-C7C5CFD40A1948CB5CC1656B6FC.ashx> (17. dec 2015).