

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V12200899

Primære kutane sarkomer

Christina Krogerus¹, Alexandra Golembiovska Frydkjær¹, Anne Lene Wagenblast² & Alessandro Venzo²

Plastikkirurgisk og Brystkirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V12200899

HOVEDBUDSKABER

- Primære hudsarkomer er sjældne og behandles primært kirurgisk.
- De fleste hudsarkomer ses hos ældre på nær dermatofibrosarcoma protuberans, som hyppigst rammer patienter i 20-40-årsalderen.
- De mere aggressive tumorer behandles og følges på landets højtspecialiserede afdelinger.

Kutane sarkomer er en sjælden undergruppe af maligne bløddelstumorer, som opstår primært i dermis eller subcutis. De klassificeres efter det bløddelsvæv de opstår i. Vaskulære sarkomer opstår i hudens kar (Kaposis sarkom (KS) og angiosarkom (AS)), kutane leiomyosarkomer opstår i hudens glatte muskulatur, og fibrohistiocytære sarkomer opstår i hudens bindevæv (dermatofibrosarcoma protuberans, atypisk fibroxanthom og pleomorft dermalt sarkom) (Tabel 1).

Primære hudsarkomer, på nær dermatofibrosarcoma protuberans, ses generelt kun hos ældre mennesker. Nogle af tumorerne metastaserer sjældent, og prognosen er derfor generelt bedre end ved de dybe bløddelssarkomer. Behandlingen er primært kirurgisk og kræver sjældent anden adjuverende behandling. Formålet med denne artikel er at give en oversigt over hudsarkomer for at øge kendskab til disse sjældne tumorer.

TABEL 1 Oversigt over kutane sarkomer, deres epidemiologi, klinik og behandling.

Tilstand	Epidemiologi, ætiologi	Klinik	Behandling	Andet
Kaposis sarkom	Associeret med HHV-8 Forekommer endemisk eller hos immun-supprimerede patienter (herunder patienter med aids og organtransplanterede)	Lilla/mørkebrune forandringer på under-ekstremiteter	Lokal eller systemisk afhængig af type og udbredelse, sjældent kirurgisk	
Dermatofibrosarcoma protuberans	Optræder i 20-40-årsalderen	Hudfarvede, langsomtvoksende plaques på ekstremiteter eller truncus	Kirurgisk excision i 2-3 cm afstand inklusive underliggende fascie	Lavmalignt, metastaserer sjældent 5-årsoverlevelse: 99%
Leiomyosarkom	Opstår i dermis arrector pili-muskulatur eller i subcutis i vaskulær muskulatur	Hudfarvet, uøm, subkutan knude	Kirurgisk excision i 1-3 cm afstand inklusive underliggende fascie	Lavmaligne, subkutane LMS har større risiko for metastasering
Atypisk fibroxanthom	Sjælden tumor Ses oftest hos mænd > 70 år	Hurtigtvoksende erytemtæs, nodulær tumor i solskadet hud Ofte ulceration eller blødning Primært i hoved-hals-området	Kirurgisk excision med frie resektionsrande	Minimalt metastaseringspotentiale Ved invasion i subcutis, nekrose, perineural vækst eller lymfatisk er der tale om PDS
Pleomorft dermalt sarkom	Sjælden tumor Ses oftest hos mænd > 70 år	Hurtigtvoksende erytemtæs, nodulær tumor, ofte ulceration eller blødning Primært i hoved-hals-området	Bred kirurgisk excision i f.eks. 2 cm afstand inklusive underliggende fascie	Aggressiv tumor som kan metastasere til lungerne MDT Behandles på landets højtspecialiserede afdelinger
Angiosarkom	Optræder sporadisk, stråleinduceret eller på ekstremiteter med kronisk lymfødem	Røde-violette, ofte udbredte, hurtigt voksende plaques i hoved-hals-området, på thorax eller på ekstremitet med lymfødem	Bred kirurgisk excision i op til 3-5 cm afstand inklusive underliggende fascie	Aggressiv tumor med dårlig prognose MDT Behandles på landets højtspecialiserede afdelinger

HHV = humant herpesvirus; LMS = kutant leiomyosarkom; MDT = multidisciplinære team-konferencer; PDS = pleomorft dermalt sarkom.

KAPOSIS SARKOM

KS er et vaskulært neoplasme, som er associeret med humant herpesvirus-8 [1]. Sygdommen ses oftest på huden, men kan optræde på slimhinder, i lymfeknuder eller andre organer. KS inddeles i fire kliniske grupper: klassisk KS, som forekommer hos ældre mænd i Middelhavsområdet, endemisk KS hos børn og voksne i centrale Afrika, aids-associeret KS hos hiv-positive patienter samt iatrogenet KS hos immunsupprimerede patienter bl.a. organtransplanterede patienter [2].

På huden ses KS som røde, lilla eller mørkebrune makulære forandringer, som kan udvikle sig til større plaques og noduli. Læsionerne findes oftest på underekstremiteterne og kan være helt symptomfrie, men ømhed, kløe og blødning kan forekomme. I nogle tilfælde findes der ledsagende lymfødeme [3].

Behandlingen varierer efter den kliniske type og udbredelsen. Klassisk KS kan ved lokaliseret sygdom observeres eller behandles med stråler. Kirurgisk excision eller kryoterapi kan overvejes ved generende læsioner og ved dissemineret sygdom bruges kemoterapi [3]. Hiv-associeret KS behandles med antiretrovirale midler eventuelt kombineret med kemoterapi [3]. Hos immunsupprimerede patienter er nedjustering af immunsupprimerende medicin ofte sufficient [3].

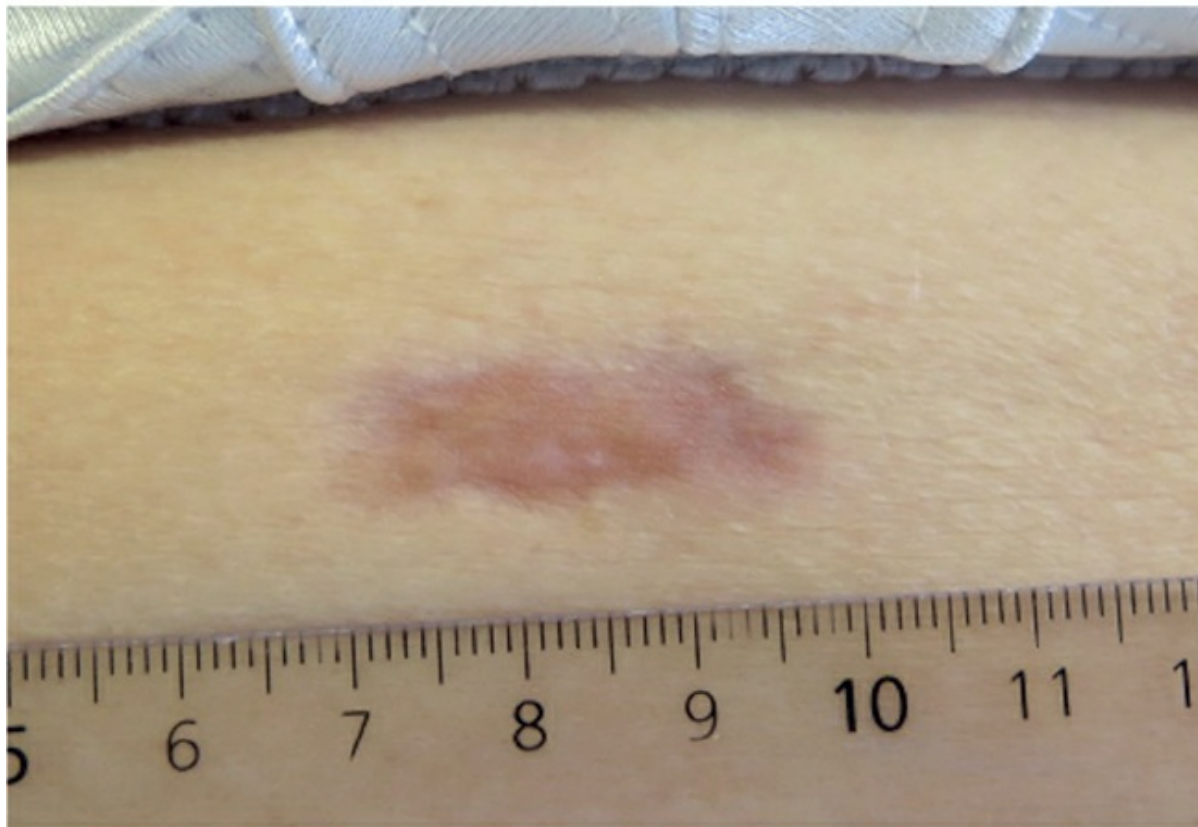
DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) er et overfladisk, fibrocytært neoplasme. Sarkomet er lavmalignt, men opfører sig lokalt aggressivt med infiltrativ vækst [2]. Den er karakteriseret af en translokation t(17;22) (q22;q13), som medfører en *COL1A1-PDGFB*-genfusion. Fusionsproduktet binder til platelet-derived growth factor-receptoren og dermed driver tumordannelsen. Størstedelen af tumorerne er lavgradstumorer, men en mindre del kan gennemgå en dedifferentiering til fibrosarkomatøst dermatofibrosarkom, som er associeret med højere risiko for recidiv og metastasering [2, 4].

DFSP er ud over KS det hyppigst forekommende kutane sarkom og udgjorde 18,5% af alle kutane sarkomer i et amerikansk studie [5]. I et dansk studie var incidensen 0,53 pr. 100.000 borgere [6]. Modsat de andre kutane sarkomer opstår denne hos yngre personer og har sin højeste incidens i 20-40-årsalderen [5, 6].

DFSP ses hyppigst på truncus og ekstremiteterne, sjældnere i hoved-hals-regionen [7]. Anamnestisk beskrives læsionen ofte som en langsomtvoksende, asymptomatisk læsion, som er startet som en fortykkelse af huden og som ofte har været til stede i årevis [8]. Objektivt findes et fast, multinodulært plaque, som er hudfarvet og frit mobilt over det underliggende væv (**Figur 1**). Diagnosen stilles optimalt ved incisions- eller excisionsbiopsi [4, 9]. Da sygdommen primært forekommer som en lokaliseret læsion, er billeddiagnostiske undersøgelser sjældent indicerede, men ved de store tumorer kan UL- eller MR-skanning bruges for at vurdere tumorens omfang. Ved recidiv, fibrosarkomatøs transformation eller mistanke om spredning anbefales UL-skanning af lymfeknuder, CT eller MR-skanning samt kontrol-CT eller PET-CT mhp. detektion af lungemetastaser [9, 10].

FIGUR 1 Dermatofibrosarcoma protuberans på abdomen.



Den primære behandling af DFSP er kirurgisk excision. Grundet dets infiltrative vækstmønster anbefales bred excision i 2-3 cm afstand medtagende underliggende fascie. Frie resektionsrande verificeres histologisk [6, 9, 10]. Hvis der ikke er opnået frie rande ved primær excision, anbefales reexcision pga. tumorens lokale aggressivitet og høje recidivrisiko. I tilfælde, hvor det ikke er muligt at opnå radikalitet, kan strålebehandling eller tyrosinkinaseinhibitoren imatinib bruges [6, 9, 10]. I nogle lande bruges Mohs mikroskopiske kirurgi, men dette er ikke standard i Danmark [11]. DFPS metastaserer sjældent, og prognosen er god med fem- og tilårsoverlevelse på hhv. 99,2% og 99,1% [4]. Halvårlig kontrol anbefales i fem år [9, 10].

KUTANT LEIOMYOSARKOM

Kutant leiomyosarkom (LMS) er en tumor, som opstår i hudens glatte muskulatur i enten dermis eller subkutis. Tumorerne er sjældne og udgør 2-3% af alle kutane sarkomer [5]. Den højeste incidens er i 50-70-årsalderen [12, 13]. Kutant LMS inddeles i dermalt LMS og subkutant LMS, som adskiller sig mht. deres aggressivitet og prognose [14]. Dermalt opstår leiomyosarkomet i arrector pili-muskulaturen, og subkutant opstår det i den glatte muskulatur i karvægge.

Tumorerne findes hyppigst på ekstremiteterne og viser sig som faste, hudfarvede eller rød-brune subkutane knuder (**Figur 2**). De er uømme og har ofte udviklet sig over måneder til år [13]. Diagnosen stilles ved biopsi, hvor noget subkutant væv er repræsenteret, og lungerne anbefales undersøgt billeddiagnostisk. Ved store dermale LMS og de subkutane tumorer anbefales præoperativ MR-skanning af området for at kortlægge læsionen [14, 15].

FIGUR 2 Leiomyosarkom (dermalt) på thorax.



Behandlingen er kirurgisk excision, og der anbefales excision i 1-3 cm afstand medtagende underliggende fascie, men det afgørende er, at der er frie resektionsrande [15]. Generelt har kutane LMS en favorabel prognose med en femårsoverlevelse på 95%. Metastaseringspotentialet er lavere for dermale LMS (12%) end for de subkutane LMS (op til 50%) og ses oftest i hud og lunger [12]. Patienterne anbefales fulgt i minimum fem år [4, 15].

ATYPISK FIBROXANTHOM OG PLEOMORFT DERMALT SARKOM

Atypisk fibroxanthom (AFX) er en sjælden tumor, som primært findes hos ældre patienter. Tumorens udvikling er stærk associeret med eksponering for ultraviolet lys, og læsionerne findes primært i solskadet hud, overvejende i hoved-hals-området [16]. Incidensen er højest i 70-årsalderen, og mænd rammes oftere end kvinder [17]. Tumorerne opstår på kort tid og er hurtigtvoksende [18]. Klinisk ses en solitær uøm, nodulær tumor, som typisk er under 2 cm stor. Farven er rødlig, og ulceration og blødning ses ofte (**Figur 3**). Præsentationen er uspecifik og oftest er der mistanke om mere velkendte diagnoser som planocellulært karcinom. Diagnosen stilles optimalt ved excisionsbiopsi for at skelne læsionen fra den beslægtede og mere aggressive tumor pleomorft dermalt sarkom (PDS) [19].

FIGUR 3 A. Atypisk fibroxanthom på øre. B. Atypisk fibroxanthom på skalp. C. Pleomorft dermat sarkom på øre. D. Pleomorft dermat sarkom på skalp.



Tidligere blev AFX og PDS opfattet som samme tumor, men der skelnes i dag mellem de to diagnoser [20]. AFX's ophav og malignitet har længe været omdiskuteret pga. den lille recidivrisiko og det minimale metastaseringspotentiale. I WHO's klassifikation af bløddels- og knogletumorer klassificeres den som et dermat neoplasme, som oftest er benignt [2]. I litteraturen findes der rapporterede cases om metastaser, men de fleste er beskrevet, inden man skelnede mellem AFX og PDS. *Polcz et al* gennemgik i deres review alle rapporterede cases i litteraturen og fandt en metastaserisiko på 0,95% [21].

PDS har en større recidivrisiko og større metastatisk potentiale end AFX og kræver mere aggressiv behandling [19]. PDS ses, ligesom AFX, primært i hoved-hals-området i solskadet hud og kan ikke klinisk skelnes fra AFX (Figur 3). Morfologisk og immunhistokemisk ligner tumorerne hinanden, men PDS er karakteriseret ved invasion af subkutan væv, tumornekrose, lymfatisk invasion eller perineural vækst [19]. PDS har vist sig at

recidivere i 20-28% af tilfældene og metastasere i 10-20%, primært til hud, lymfeknuder eller lunger [19, 22, 23].

Begge tumorer behandles med kirurgisk excision, men der mangler konsensus om, i hvilken afstand de skal excideres [20]. I *Polcz et al's* systematiske review [21] konkluderedes det, at der ved AFX skal stræbes efter frie resektionsrande, men selve excisionsafstanden er underordnet. Ved behandling af PDS anbefales bred excision i f.eks. 2 cm afstand medtagende underliggende fascie for at minimere risiko for recidiv [23]. Udredning, behandlingsplan og opfølgingsprogram for PDS drøftes ved multidisciplinært team-konferencer (MDT) på landets højtspecialiserede afdelinger. Strålebehandling kan overvejes ved manglende radikalitet, og opfølgning anbefales i minimum fem år [15, 20].

KUTANT ANGIOSARKOM

Angiosarkomer (AS) er maligne tumorer, som opstår i endotelcellerne [2]. De kutane angiosarkomer inddeles generelt i tre kliniske grupper afhængigt af deres oprindelse. Der tales om sporadisk forekommende angiosarkom, lymfødemassocieret angiosarkom og stråleinduceret angiosarkom [24-28]. De kutane angiosarkomer har en betydeligt ringere prognose end de øvrige hudsarkomer.

De sporadisk forekommende angiosarkomer er hyppigere hos mænd end hos kvinder, og patienterne er som regel over 70 år [26]. Tumorerne ses overvejende i hoved-hals-området, især på skalpen, hvor de viser sig som hurtigtvoksende, hæmatomlignende, diffust afgrænsede makulære eller multinodulære læsioner. Anamnesen er ofte kort (1-3 måneder), og der kan findes ledsagende blødning, smerte eller ødem af det afficerede område.

Stråleinduceret angiosarkom opstår hyppigst på thorax hos patienter efter strålebehandlet brystkræft [25]. Sygdommen opstår i strålefeltet 5-6 år efter behandling, men er også set helt op til 41 år efter endt strålebehandling. Objektivt findes der i det bestrålede område udbredte rød-violette læsioner, som ofte er over 5 cm i diameter på diagnosetidspunktet [24, 25].

Lymfødemassocieret AS, også kaldt Stewart-Treves syndrom, ses ligesom de stråleinducerede angiosarkomer også hyppigst hos brystkræfterede patienter, men kan også forekomme på ekstremiteter med kronisk lymfødem uden tidligere malignitet [27, 28]. Tumorerne er hurtigtvoksende og ofte diffust afgrænsende rød-violette områder på ekstremiteten med kronisk lymfødem.

Behandlingen for alle slags kutane angiosarkomer er bred kirurgisk excision i op til 3-5 cm, inklusive underliggende fascie, men der mangler konsensus om korrekt resektionsafstand [29]. Grundet deres ofte diffuse og multifokale udbredelse kan mappingbiopsier tages præoperativt for at afgrænse området. Radikaliteten sikres dog først efterfølgende ved undersøgelse af hele resektionsranden. Ved irradikal kirurgi kombineres behandlingen med strålebehandling eller kemoterapi [3]. Behandlingsplanen lægges altid på en MDT-konference på landets højtspecialiserede afdelinger. Angiosarkomerne metastaserer hyppigst til lungerne [24, 26], og prognosen er generelt dårlig med en samlet femårsoverlevelse på 51% [30]. Prognosen er dårligst for angiosarkomer i hoved-hals-området hvor fem- og tiårsoverlevelsen er hhv. 34 og 14% [30].

KONKLUSION

Kutane sarkomer er en heterogen gruppe af sjældne tumorer, som primært rammer ældre patienter. Diagnosen kan være vanskelig at stille klinisk og stilles altid ved biopsi, som bør vurderes ved patologer med særlig ekspertise. Standardbehandlingen for hudsarkomerne, på nær KS, er kirurgisk excision, som ofte er sufficient, såfremt der opnås histologisk verificerede negative marginaler.

Behandling og opfølgning af dermale sarkomer i Danmark er ifølge den plastikkirurgiske specialeplan fortsat en

regionsfunktion. Samtidig er behandlingen af sarkomer i den ortopædkirurgiske specialeplan samlet på to sarkomcentre, på hhv. Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital, hvilket kan give anledning til uklarhed om behandlingsansvar for denne specifikke patientkategori. Man kunne håbe, at der kan opnås ensretning af de to specialeplaner på området med samtidig allokering af de relevante ressourcer til en eventuel samling af sarkombehandling inden for det plastikkirurgiske speciale også.

Korrespondance *Christina Krogerus*. E-mail: christina.krogerus@gmail.com

Antaget 8. juli 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 30. august 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser *Tina Rasmussen*, Rigshospitalet, takkes for billedbehandling.

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V12200899

SUMMARY

Primary cutaneous sarcomas

Christina Krogerus, Alexandra Golembiovska Frydkjær, Anne Lene Wagenblast & Alessandro Venzo

Ugeskr Læger 2021;183:V12200899

Primary cutaneous sarcomas are a heterogeneous group of malignant soft tissue tumours arising in the dermal and subcutaneous layers of the skin. These tumours are rare and have a variety of clinical manifestations. They differ from deep soft tissue sarcomas in terms of prognosis, which for most types of cutaneous sarcomas is favourable. The tumours are primarily managed by complete surgical excision with margin control. The purpose of this review is to present some of these rare tumors and describe their management.

REFERENCER

1. Dubina M, Goldenberg G. Viral-associated nonmelanoma skin cancers: a review. *Am J Dermatopathol* 2009;31:561-73.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board, red. WHO classification of tumours of soft tissue and bone tumours. 5. udg. IARC, 2020.
3. Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D et al. Kaposi sarcoma and cutaneous angiosarcoma: guidelines for diagnosis and treatment. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2018;109:878-87.
4. Acosta AE, Vélez CS. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18:56.
5. Rouhani P, Fletcher CDM, Devesa SS et al. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12,114 cases. *Cancer* 2008;113:616-27.
6. Akram J, Wooler G, Lock-Andersen J. Dermatofibrosarcoma protuberans: Clinical series, national Danish incidence data and suggested guidelines. *J Plast Surg Hand Surg* 2014;48:67-73.
7. Criscito MC, Martires KJ, Stein JA. Prognostic factors, treatment, and survival in dermatofibrosarcoma protuberans. *JAMA Dermatol* 2016;152:1365-71.
8. Taylor HB, Helwig EB. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 1962;15:717-25.
9. Saiag P, Grob JJ, Lebbe C et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Cancer* 2015;51:2604-8.
10. Ugurel S, Kortmann RD, Mohr P et al. S1 guidelines for dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) – update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17:663-8.
11. Mullen JT. Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision versus mohs micrographic surgery. *Surg Oncol Clin N*

- Am2016;25:827-39.
12. Winchester DS, Hocker TL, Brewer JD et al. Leiomyosarcoma of the skin: clinical, histopathologic, and prognostic factors that influence outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:919-25.
 13. Wong GN, Webb A, Gyorki D et al. Cutaneous leiomyosarcoma: dermal and subcutaneous. *Australas J Dermatol* 2020;61:243-9.
 14. Zacher M, Heppt MV, Brinker TJ et al. Primary leiomyosarcoma of the skin: a comprehensive review on diagnosis and treatment. *Med Oncol* 2018;35:135.
 15. Llombart B, Serra-Guillén C, Requena C et al. Leiomyosarcoma and pleomorphic dermal sarcoma: guidelines for diagnosis and treatment. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2019;110:4-11.
 16. Dei Tos AP, Maestro R, Doglioni C et al. Ultraviolet-induced p53 mutations in atypical fibroxanthoma. *Am J Pathol* 1994;145:11-7.
 17. Ang GC, Roenigk RK, Otley CC et al. More than 2 decades of treating atypical fibroxanthoma at mayo clinic: what have we learned from 91 patients? *Dermatol Surg* 2009;35:765-72.
 18. Fretzin DF, Helwig EB. Atypical fibroxanthoma of the skin. *Cancer* 1973;31:1541-52.
 19. Miller K, Goodlad JR, Brenn T. Pleomorphic dermal sarcoma: adverse histologic features predict aggressive behavior and allow distinction from atypical fibroxanthoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1317-26.
 20. Soleymani T, Aasi SZ, Novoa R et al. Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma: updates on classification and management. *Dermatol Clin* 2019;37:253-9.
 21. Polcz MM, Sebaratnam DF, Fernández-Peñas P. Atypical fibroxanthoma management: Recurrence, metastasis and disease-specific death. *Australas J Dermatol* 2018;59:10-25.
 22. Tardío JC, Pinedo F, Aramburu JA et al. Pleomorphic dermal sarcoma: a more aggressive neoplasm than previously estimated. *J Cutan Pathol* 2016;43:101-12.
 23. Persa OD, Loquai C, Wobser M et al. Extended surgical safety margins and ulceration are associated with an improved prognosis in pleomorphic dermal sarcomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:1577-80.
 24. Billings SD, McKenney JK, Folpe AL et al. Cutaneous angiosarcoma following breast-conserving surgery and radiation: an analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28:781-8.
 25. Brenn T, Fletcher CDM. Radiation-associated cutaneous atypical vascular lesions and angiosarcoma: Clinicopathologic analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29:983-96.
 26. Morgan MB, Swann M, Somach S et al. Cutaneous angiosarcoma: a case series with prognostic correlation. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:867-74.
 27. Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:124-7.
 28. Wang LL, Cui LF, Gao Y et al. Clinicopathologic features of Stewart-Treves syndrome. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12:680-8.
 29. Lindford A, Böhling T, Vaalavirta L et al. Surgical management of radiation-associated cutaneous breast angiosarcoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:1036-42.
 30. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson DE et al. Cutaneous angiosarcoma. *Ann Diagn Pathol* 2011;15:93-7.