

Joanna Trawińska^{1*}, Joanna Bielatowicz^{2*}, Bogusław Gawlik², Joanna Skręt-Magierło³,
Andrzej Skręt², Andrzej Radkowski⁴, Mariusz Książek⁵, Edyta Barnaś³

Received: 19.06.2021
Accepted: 18.11.2021
Published: 31.05.2022

Stage FIGO IB1 lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix in a 57-year-old female

Płaskonabłonkowy rak szyjki macicy FIGO IB1 z obfitym limfoidalnym podścieliskiem (*lymphoepithelioma-like carcinoma*) u 57-letniej kobiety

¹ Department of Gynecology, Oncological Gynecology and Obstetrics, Frederic Chopin Provincial Clinical Hospital No. 1, Rzeszów, Poland

² Department of Obstetrics and Gynecology with Oncological Gynecology, Healthcare Care Center, Dębica, Poland

³ College of Medical Science, University of Rzeszów, Rzeszów, Poland

⁴ Radiotherapy Department with Department of Radiation Therapy, Saint Luke's Provincial Hospital, Tarnów, Poland

⁵ Department of Clinical Pathomorphology, Provincial Clinical Hospital No. 2, Rzeszów, Poland

Correspondence: Joanna Trawińska, Department of Gynecology, Oncological Gynecology and Obstetrics, Frederic Chopin Provincial Clinical Hospital No. 1, 2 Szopena Street, 35-055 Rzeszów, Poland, tel.: +48 17 866 63 53, e-mail: hasiat@poczta.onet.pl

* The contribution of the first and second author is equivalent.

¹ Klinika Ginekologii i Położnictwa, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1, Rzeszów, Polska

² Oddział Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną, Zespół Opieki Zdrowotnej, Dębica, Polska

³ Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

⁴ Zakład Radioterapii z Oddziałem Radioterapii, Szpital Wojewódzki im. św. Łukasza SPZOZ, Tarnów, Polska

⁵ Kliniczny Zakład Patomorfologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2, Rzeszów, Polska

Adres do korespondencji: Joanna Trawińska, Klinika Ginekologii i Położnictwa, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina, ul. Szopena 2, 35-055 Rzeszów,

tel.: +48 17 866 63 53, e-mail: hasiat@poczta.onet.pl

* Wkład pracy autora pierwszego i drugiego jest równoważny.

Abstract Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the uterine cervix is a rare type of cervical cancer. The etiopathogenesis of cervical LELC involves consideration of the human papillomavirus (HPV) and Epstein–Barr virus infection. We present the case of a 57-year-old female diagnosed with a unique HPV-59 with the absence of Epstein–Barr virus, which is characteristic for European women. The treatment included a radical hysterectomy with nerve-sparing radical hysterectomy, which has not been used in patients with LELC so far. Complementary treatment included combined radiotherapy and cisplatin infusion.

Keywords: cervical cancer, lymphoepithelioma-like carcinoma, HPV

Streszczenie Płaskonabłonkowy rak szyjki macicy z obfitym limfoidalnym podścieliskiem (*lymphoepithelioma-like carcinoma*, LELC) jest rzadkim typem raka szyjki macicy. W etiopatogenezie LELC szyjki macicy bierze się pod uwagę zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*, HPV) i wirusem Epsteina–Barr. Przedstawiono przypadek tego nowotworu u 57-letniej kobiety. Stwierdzono u niej unikalne występowanie typu HPV-59 z charakterystycznym dla Europejki niewystępowaniem wirusa Epsteina–Barr. W leczeniu chorej zastosowano niestosowaną dotychczas u pacjentek z LELC radykalną histerektomię z oszczędzeniem układu wegetatywnego (*nerve-sparing radical hysterectomy*, NSRH). W leczeniu uzupełniającym wykorzystano radioterapię w skojarzeniu z wlewkami cisplatiną.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, rak płaskonabłonkowy z limfoidalnym podścieliskiem, HPV

INTRODUCTION

According to the World Health Organization, cervical cancer is the fourth most common cancer in females. Approximately 570,000 cases were registered in 2018, whereby most cases were associated with infections with the highly oncogenic types of HPV (HPV-16 and HPV-18)⁽¹⁾. The less common factors associated with the etiology of cervical cancer mentioned are cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus type 2 (HHV-2), and Epstein-Barr virus (EBV). There are many histological types of cervical cancer. The most common is squamous cell carcinoma (SCC), which accounts for 90–95% of all cases⁽²⁾, and the second is adenocarcinoma. Adenosquamous or neuroendocrine carcinomas and sarcomas are less common⁽³⁾. In view of a screening program in place in developed countries, there is a decrease in the incidence of cervical squamous cell carcinoma with a relative increase in adenocarcinoma⁽⁴⁾. LELC is a rare variant of squamous cell carcinoma of the uterine cervix⁽⁵⁾. A common site for LELC is the nasopharynx. This tumor localization was first described by Schmincke et al. in 1921⁽⁶⁾. This subtype of squamous cell carcinoma has also been confirmed to affect the larynx, stomach, lung, thymus, skin⁽⁷⁾, bladder⁽³⁾, and mammary glands⁽⁷⁾. Other mentioned localizations in the genitals other than the cervix include the vulva, vagina, and uterus⁽⁸⁾. According to Yordanov et al.⁽²⁾, the localization of LELC in the cervix was first described in 1968 by Hamazaki et al. A localization of lymphoepithelioma-like carcinoma in the uterine cervix is rare. The literature from the last 20 years contains merely 16 reports, including 11 concerning 1 case^(7–17), and 5 reports contain brief series of several cases^(2,3,5,18,19). The Polish literature mentions no case reports of lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. This report describes a case of this subtype of cervical squamous cell carcinoma with diagnosis and treatment.

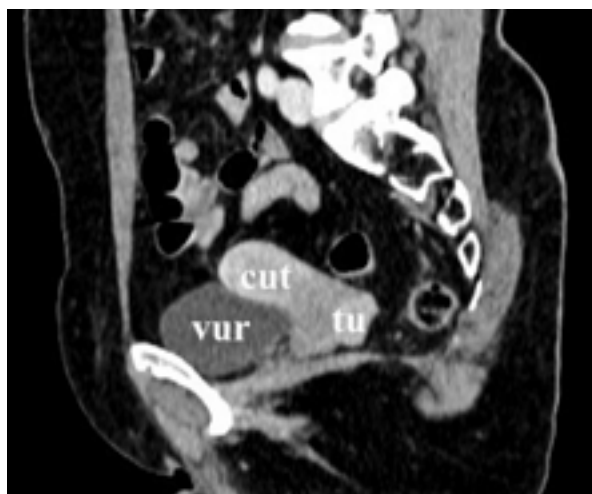


Fig. 1. CT of the small pelvis (sagittal scan). vur – bladder, cut – uterine body, tu – cancerous tumor in the cervix

Ryc. 1. TK miednicy mniejszej (skan strzałkowy). vur – pęcherz moczowy, cut – trzon macicy, tu – guz nowotworowy w szyjce macicy

WSTĘP

Według Światowej Organizacji Zdrowia rak szyjki macicy zajmuje czwarte miejsce pod względem częstości zachorowań na choroby nowotworowe wśród kobiet. W 2018 roku zarejestrowano około 570 000 przypadków tego nowotworu. Większość z nich była związana z zakażeniami wysokoonkogennymi typami HPV (HPV-16 i HPV-18)⁽¹⁾. Cytomegalowirus (CMV), ludzki herpeswirus typu 2 (HHV-2) i wirus Epsteina-Barr (EBV) wymieniane są jako rzadsze czynniki związane z etiologią raka szyjki macicy. Rozróżnia się wiele typów histologicznych raka szyjki macicy. Najczęstszy jest rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*, SCC), stanowiący 90–95% wszystkich przypadków⁽²⁾. Drugim z kolei jest rak gruczolowy (*adenocarcinoma*). Rzadziej spotyka się raki gruczolowo-płaskonabłonkowe (*adenosquamous*), neuroendokrynne i mięsaki⁽³⁾. Ze względu na program badań przesiewowych w krajach rozwiniętych odnotowuje się spadek występowania raka płaskonabłonkowego szyjki macicy z względnym wzrostem występowania gruczolakoraka⁽⁴⁾. LELC jest rzadkim podtypem raka płaskonabłonkowego szyjki macicy⁽⁵⁾. Częstym umiejscowieniem LELC jest nosogardziel. Takie umiejscowienie tego nowotworu opisali po raz pierwszy Schmincke i wsp. w 1921 roku⁽⁶⁾. Występowanie tego podtypu raka płaskonabłonkowego potwierdzono także w krtani, żołądku, płucach, grasicy, skórze⁽⁷⁾, pęcherzu moczowym⁽³⁾ i gruczołach piersiowych⁽⁷⁾. Wśród innych niż szyjka macicy lokalizacji w narządzie płciowym wymienia się srom, pochwę i macicę⁽⁸⁾. Lokalizację LELC w szyjce macicy po raz pierwszy opisali w 1968 roku Hamazaki i wsp.⁽²⁾. Umiejscowienie raka płaskonabłonkowego z obfitym podścieliskiem limfoidalnym w szyjce macicy jest rzadkie. W piśmiennictwie z ostatnich 20 lat znaleziono jedynie 16 doniesień, w tym 11 dotyczących jednego przypadku^(7–17), a 5 doniesień zawierały krótkie serie kilku przypadków^(2,3,5,18,19). W piśmiennictwie polskim nie znaleziono opisu przypadku raka płaskonabłonkowego szyjki macicy z obecnością obfitego podścieliska limfoidalnego.

Celem tego doniesienia jest opis przypadku tego podtypu raka płaskonabłonkowego szyjki z przedstawieniem diagnostyki i leczenia.

OPIS PRZYPADKU

Pięćdziesięciosiedmioletnia kobieta była dwukrotnie w ciąży i urodziła siłami natury dwoje dzieci. Była hospitalizowana w szpitalu rejonowym z powodu krwawienia pomonopauzalnego. W pobranych wycinkach stwierdzono raka płaskonabłonkowego z obfitym limfoidalnym podścieliskiem. W związku z powyższym pacjentkę przekazano do Oddziału Ginekologii Onkologicznej. W badaniu przy przyjęciu szyjka macicy powiększona, baryłkowata (*barrel shape*) z widocznym miejscem po pobraniu wycinka i krwawiącą zmianą w okolicy ujścia zewnętrznego o średnicy

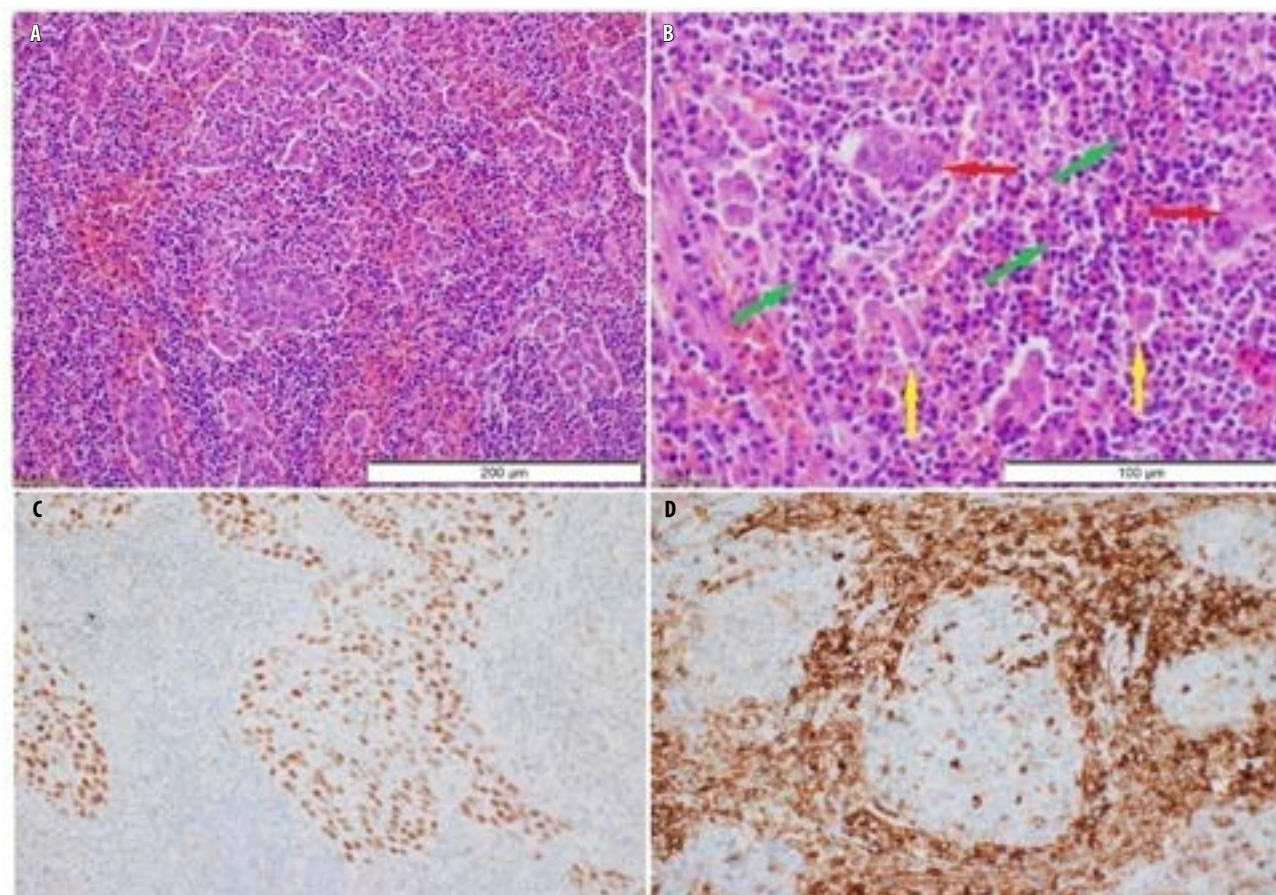


Fig. 2. Poorly differentiated (G3) lymphoepithelioma-like carcinoma. A. HE staining, lens $\times 20$. B. At higher magnification, yellow arrows mark discohesive cancer cells, red arrows – areas with syncytial morphology, green arrows – numerous lymphocytes and plasmacytes, HE staining, lens $\times 40$. C. Immunohistochemical staining for p40 showed positive nuclear reaction in cancer cells, negative in inflammatory cells (plasmacytes and lymphocytes), lens $\times 20$. D. LCA immunohistochemical staining showed clear numerous inflammatory cells, negative in cancer cells, lens $\times 20$

Ryc. 2. Nisko zróżnicowany (G3) rak płaskonabłonkowy z cechami lymphoepithelioma-like. A. Barwienie HE, obiektyw $\times 20$. B. Na większym powiększeniu żółtymi strzałkami oznaczono dyskohezyjne komórki raka, czerwonymi strzałkami – obszary o syncytialnej morfologii, zielonymi strzałkami – liczne limfocyty i plazmocyty, barwienie HE, obiektyw $\times 40$. C. Barwienie immunohistochemiczne dla p40 wykazało dodatnią jądrową reakcję w komórkach raka, ujemną w komórkach zapalnych (plazmocyty i limfocyty), obiektyw $\times 20$. D. Barwienie immunohistochemiczne LCA wyraźnie ukazało liczne komórki zapalne, ujemne w komórkach raka, obiektyw $\times 20$

CASE REPORT

A 57-year-old female was pregnant twice and gave birth to two children by spontaneous delivery. The patient was hospitalized in the district hospital due to postmenopausal bleeding. Samples showed squamous cell carcinoma with profuse lymphoid stroma. The patient was transferred to the Department of Gynecologic Oncology. On admission, an enlarged, barrel-shaped cervix with a visible spot after collection of the specimen and a bleeding lesion in the external opening, 2 cm in diameter, the uterine body with a palpable tumor, 3 cm in diameter, corresponding to the myoma, adnexa not palpable. On rectal examination, the parametrium was unaltered. PCR-based cervical smear and nucleic acid hybridization with Kit Roche Collection revealed HPV genotype 59. Venous blood tests (EDTA) showed no evidence of EBV. Computed tomography (CT)

2 cm, trzon macicy z wyczuwalnym guzem o średnicy 3 cm odpowiadającym mięśniakowi, przydatki niebadalne. W badaniu przez odbyty przymacicza wolne niezmiennione. W badaniu wymazu szyjki macicy metodą PCR oraz hybrydyzacji kwasu nukleinowego zestawem Kit Roche Collection wykryto genotyp 59 HPV. Badania krwi żyłnej (EDTA) nie wykazały obecności EBV. Wykonano tomografię komputerową (TK), w której stwierdzono macicę w przodozgięciu, w szyjce macicy guz o średnicy 3 cm zlokalizowany w obrębie ujścia zewnętrznego (ryc. 1). W badaniu TK oceniono węzły chłonne miedniczne i paraaortalne jako niezmiennione. Nie stwierdzono również w tym badaniu zmian w układzie kielichowo-miedniczkowym. Również w prześwietleniu klatki piersiowej nie stwierdzono zmian patologicznych. Procedura diagnostyczna trwała od 23.09.2020 do 29.09.2020 r., tj. do czasu leczenia operacyjnego. Zaawansowanie kliniczne raka szyjki macicy określono jako FIGO

showed an anteverted uterus and a 3 cm diameter tumor in the external orifice of the uterus (Fig. 1). CT scan showed unchanged pelvic and paraaortic lymph nodes. There were no changes in the pyelocalyceal system. Chest X-ray revealed no pathological changes. The diagnostic procedure lasted from September 23, 2020 to September 29, 2020, i.e. until surgery. The clinical advancement of cervical cancer was defined as FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) IB1 in accordance with the recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of cervical cancer of 2017⁽²⁰⁾. In the FIGO classification from 2019⁽²¹⁾, it was a case of IB2 cervical cancer according to both clinical assessment (2 cm) and CT (3 cm). Both IB1 staging according to the 2009 classification and IB2 staging according to the 2018 classification provided indications for surgical treatment consisting in radical hysterectomy with pelvic and para-aortic lymphadenectomy. It is striking that there is a discrepancy in the 2018 FIGO classification between the assessment of tumor diameter in the clinical examination in specula and CT. According to this classification, a tumor diameter of 2 cm in clinical examination and of 3 cm in CT, is classified as grade IB2. The patient underwent a type C1 nerve-sparing radical hysterectomy (NSRH) according to the Querleu–Morrow classification, as well as pelvic and paraaortic lymphadenectomy. During the lymphadenectomy, the right internal iliac vein was injured and sutured. The patient was transfused 4 units of red blood cells concentrates and 4 units of fresh frozen plasma. In the postoperative period, the patient was administered antibiotics (cefuroxime 1.5 g every 8 h + metronidazole 0.5 g every 8 h for 6 days), enoxaparin 40 mg, analgesics (paracetamol), and PWE. The Foley catheter remained in the bladder for 3 days. On day 3, the catheter was removed and the patient urinated on her own. After urination, post-void residual urine was 50 mL. The patient was discharged home on day 7. Histopathological evaluation of the postoperative specimen revealed a poorly differentiated squamous cell carcinoma (SCC) in the cervix, with numerous lymphocytes, 3.5 cm in diameter – the overall image corresponded to the lymphoepithelioma-like subtype of squamous cell carcinoma (Fig. 2 A). The tumor size corresponded to IB2 from the new 2019 classification. The focal tumor pattern was characterized by cellular discohesion (Fig. 2 B; yellow arrows), while other areas showed a syncytial nature (Fig. 2 B; red arrows). There were no typical features of squamous cell differentiation such as intercellular bridges or keratosis (Fig. 2 B). In order to confirm the squamous cell differentiation, the patient underwent an immunohistochemical test in which SCC cells showed a positive nuclear reaction for the p40 antibody (Fig. 2 C), with no reaction to other LCA immunohistochemical staining (Fig. 2 D). The same figure (2 D) shows infiltration of the SCC islets by numerous lymphocytes (cytoplasmic reaction in lymphocytes, negative in SCC cells). The strong and diffuse response for p16 in the SCC pattern (not shown) indirectly showed an

(International Federation of Gynecology and Obstetrics) IB1 zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczącymi diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy z 2017 roku⁽²⁰⁾. W klasyfikacji FIGO z 2019 roku⁽²¹⁾ był to przypadek raka szyjki IB2 zarówno według oceny klinicznej (2 cm), jak i TK (3 cm). Zarówno ustalone zaawansowania na IB1 według klasyfikacji z 2009, jak i IB2 według klasyfikacji z 2018 roku dawało wskazania do leczenia operacyjnego polegającego na radykalnej histerektomii z usunięciem węzłów miednicznych i paraaortalnych. Na uwagę zasługuje fakt rozbieżności w klasyfikacji FIGO z 2018 roku między oceną *średnicy guza w badaniu klinicznym* we wziernikach i w TK. Według tej klasyfikacji średnica guza w badaniu klinicznym wynosząca 2 cm, a w TK 3 cm zalicza przypadek do stopnia IB2. Wykonano radykalną histerektomię z oszczędzeniem nerwów wegetatywnych (*nerve sparing radical hysterectomy*, NSRH) typu C1 według klasyfikacji Querleu–Morrowa oraz limfadenektomię miedniczną i paraaortalną. W trakcie limfadenektomii doszło do uszkodzenia i zaopatrzenia szwami żyły biodrowej wewnętrznej prawej. Przetoczono 4 j. koncentratu krwinek czerwonych i 4 j. osocza świeżo mrożonego. W przebiegu pooperacyjnym stosowano antybiotykoterapię (cefuroksym 1,5 g co 8 h + metronidazol 0,5 g co 8 h przez 6 dni), enoksaparynę 40 mg, środki przeciwbólowe (paracetamol), PWE. Cewnik Foleya w pęcherzu utrzymywano przez 3 doby. W 3. dobie wyjęto cewnik i pacjentka samodzielnie oddawała mocz. Po oddaniu moczu sprawdzono objętość zalegającą moczu (*post-void residual urine*, PVRU) – wynosiła ona 50 ml. Pacjentka w 7. dobie została wypisana do domu. W ocenie histopatologicznej preparatu pooperacyjnego stwierdzono w szyjce macicy obecność nisko zróżnicowanego raka płaskonabłonkowego (RPN), z obecnością licznych limfocytów, o średnicy 3,5 cm – w całości obraz odpowiadał podtypowi raka płaskonabłonkowego *lymphoepithelioma-like* (ryc. 2 A). Wielkość guza odpowiadała w nowej klasyfikacji z 2019 roku stopniowi IB2. Utkanie raka ogniskowo cechowało się dyskohezją komórek (ryc. 2 B; żółte strzałki), w innych obszarach natomiast wykazywało syncytialny charakter (ryc. 2 B; czerwone strzałki). Nie stwierdzono typowych cech różnicowania płaskonabłonkowego, tj. mostków międzykomórkowych czy też rogowacenia (ryc. 2 B). Celem potwierdzenia różnicowania płaskonabłonkowego wykonano badanie immunohistochemiczne, gdzie komórki RPN wykazały dodatnią jądrową reakcję dla przeciwciała p40 (ryc. 2 C), nie wykazując reakcji dla innego barwienia immunohistochemicznego LCA (ryc. 2 D). Na tej samej rycinie (2 D) ukazane jest naciekanie wysp RPN przez liczne limfocyty (reakcja cytoplazmatyczna w limfocytach, ujemna w komórkach RPN). Silna i rozlana reakcja dla p16 w utkaniu RPN (nieukazana tutaj) pośrednio wykazała powiązanie z infekcją HPV, potwierdzoną badaniem genetycznym (HPV-59). Ponieważ oryginalny raport patomorfologiczny został autoryzowany przed ukazaniem się najnowszego wydania (2020) Female Genital Tumours, wynik badania brzmiał: nisko

association with HPV infection as confirmed by genetic testing (HPV-59). Because the original pathomorphological report was authorized prior to the publication of the newest issue (2020) of *Female Genital Tumours*, the result of the study was: poorly-differentiated lymphoepithelioma-like squamous cell carcinoma, G3 (according to the World Health Organization – 4th edition)⁽²²⁾. In turn, according to the latest, 5th edition of the World Health Organization in 2020, the result should be: HPV-dependent squamous cell carcinoma with lymphoepithelioma-like features, G3⁽²³⁾. The postoperative material revealed 26 lymph nodes: 12 pelvic and 14 paraaortal. The nodes contained no metastases. Ten weeks after the surgery, two-stage adjuvant radiochemotherapy was started. The first stage involved administration of 45 Gy in 25 fractions to the pelvic lymph nodes, the tumor bed, and the vaginal stump. Treatment was performed with 6/15 MV energy photons using the IMRT technique (intensity-modulated radiation therapy). The patient simultaneously received three infusions of cisplatin at a dose of 60 mg on weeks 1, 2, and 4. The treatment was complicated with G3 neutropenia and thrombocytopenia. The second stage involved iridium brachytherapy performed on the vaginal stump using a cylindrical applicator. The patient received a dose of 2 × 7.5 Gy with an interval of one week. The treatment was completed on January 29, 2021 without unplanned interruptions. Pursuant to the recommendations for diagnostic and therapeutic management of 2019, the patient was scheduled for follow-up, including every three months for two years, then every six months to five years, and every year after five years⁽²⁴⁾.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Cervical squamous cell carcinoma of the cervix with profuse lymphoid stroma is a rare neoplasm. The available literature has described few similar cases⁽⁷⁻¹⁷⁾. The presented case of LELC represents the first Polish report and one of the few reports in the world. The data from this report is presented below with other publications. The presented case concerned a 57-year-old female. The age range of the patients in the available publication is broad. The age of the youngest woman with such diagnosis was 36⁽¹⁰⁾, and the oldest was 72⁽⁹⁾. The mean age of the patients in a retrospective study of over a dozen European women with such a diagnosis was 49.6 years⁽⁵⁾. Most authors describe cases of this cancer subtype in women below the age of 45^(8,10,11,13-15,17). Lymphoepithelioma-like carcinoma of the cervix appears to affect slightly younger women than in traditional cervical cancer. In the presented case, FIGO staging was defined as IB1 according to the pre-2019 classification. In most cases in the available studies^(12-14,16), the postoperative pathological classification in force before 2019 had the same degree of advancement. According to Yordanov et al., this degree of advancement concerns 82.4%⁽⁵⁾. In our case, cervical smear found the HPV-59 virus. This type of virus was not found in any case of lymphoepithelioma-like carcinoma of the cervix. Other types of HPV found in patients with LELC of

zróżnicowany rak płaskonabłonkowy *lymphoepithelioma-like* G3 (wg Światowej Organizacji Zdrowia – edycja 4)⁽²²⁾. Z kolei według najnowszej, 5. edycji Światowej Organizacji Zdrowia z 2020 roku wynik powinien brzmieć: rak płaskonabłonkowy HPV zależny z cechami *lymphoepithelioma-like*, G3⁽²³⁾. W materiale pooperacyjnym stwierdzono 26 węzłów chłonnych: 12 węzłów miednicznych i 14 węzłów paraaortalnych. W żadnym z węzłów nie stwierdzono przerzutów. Po upływie 10 tygodni od operacji rozpoczęto radiochemoterapię adiuwantową. Prowadzono ją w dwóch etapach. W pierwszym etapie podano dawkę 45 Gy w 25 frakcjach na obszar węzłów chłonnych miednicy, łoży pooperacyjnej i kikuta pochwy. Leczenie przeprowadzono fotonami energii 6/15 MV przy zastosowaniu techniki IMRT (*intensity modulated radiation therapy*). Równocześnie chora otrzymała trzy wlewki cisplatyny w dawce 60 mg w tygodniach 1., 2. i 4. Leczenie powikłane neutropenią i trombocytopenią o nasileniu G3. W drugim etapie przeprowadzono brachyterapię irydem 192 kikuta pochwy przy zastosowaniu aplikatora cylindrycznego. Podano dawkę 2 × 7,5 Gy w odstępie jednego tygodnia. Leczenie zakończono w dniu 29.01.2021 r. bez nieplanowanych przerw. Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z 2019 roku zaplanowano u pacjentki *follow-up* obejmujący kontrole co trzy miesiące przez dwa lata, następnie co sześć miesięcy do pięciu lat i co rok po pięciu latach⁽²⁴⁾.

OMÓWIENIE I WNIOSKI

Rak płaskonabłonkowy szyjki macicy z obfitym limfoidalnym podścieliskiem jest rzadkim nowotworem. W dostępnej literaturze opisano niewiele takich przypadków⁽⁷⁻¹⁷⁾. Przedstawiony przypadek LELC jest pierwszym polskim doniesieniem i jednym z nielicznych doniesień światowych. Poniżej zestawiono dane z tego doniesienia z innymi publikacjami. Prezentowany przypadek dotyczył 57-letniej kobiety. Rozpiętość wiekowa pacjentek opisanych w dostępnej publikacji jest szeroka. Najmłodsza kobieta z takim rozpoznaniem miała 36 lat⁽¹⁰⁾, a najstarsza 72 lata⁽⁹⁾. Średni wiek pacjentek w retrospektywnym badaniu kilkunastu europejskich kobiet z taką diagnozą wynosił 49,6 roku⁽⁵⁾. Większość autorów opisuje przypadki podtypu raka u kobiet mających nie więcej niż 45 lat^(8,10,11,13-15,17). Wydaje się, że rak płaskonabłonkowy szyjki macicy podtyp *lymphoepithelioma-like* dotyka nieco młodsze kobiety niż w tradycyjnym raku szyjki macicy. W omawianym przypadku stopień zaawansowania według FIGO został określony według klasyfikacji sprzed 2019 roku jako IB1. W dostępnych pracach w większości przypadków^(12-14,16) pooperacyjna klasyfikacja patologiczna obowiązująca przed 2019 rokiem miała taki sam stopień zaawansowania. Według Yordanov i wsp. taki stopień zaawansowania wykazuje 82,4%⁽⁵⁾. W analizowanym przypadku w wymazie z szyjki macicy stwierdzono obecność wirusa HPV-59. Obecności tego typu wirusa nie stwierdzono w żadnym

European origin included type 16^(3,12,14), type 18^(3,9), type 33⁽³⁾, and type 45⁽¹⁴⁾. It is generally accepted that the rate of HPV infection in Asia among LELC patients is lower⁽¹⁸⁾. The prevalence of EBV among Asian and European LELC patients is controversial. Tseng et al. report that this infection affects 73.3% of female patients in Asia⁽¹⁸⁾. Another group of researchers^(13,16,17) confirmed that a large proportion of Asian patients with LELC were EBV-free. Tseng et al. found that this percentage in Europe is 0.7%⁽¹⁸⁾. The absence of this infection in our case corresponds to the latter thesis. Conventional radical hysterectomy was performed in all LELCs⁽⁷⁻¹⁷⁾. Only our case involved a nerve-sparing radical hysterectomy. Such surgery resulted in a faster return of urination, which improved the patient's quality of life.

In most cases, similarly to ours, radical hysterectomy was supplemented with removal of lymph nodes⁽⁷⁻¹⁶⁾. In our case, the type of radical hysterectomy was determined as C1 according to the Querleu–Morrow classification. Other cases involved the Piver classification⁽¹²⁾ instead, or the type of operation was specified by the author's name, e.g., Wertheim–Meigs^(9,10,14). In our case, adjuvant treatment consisted of two-stage radiotherapy (45 Gy and 7.5 Gy) and three cisplatin infusions. Most researchers describe cases of treatment in squamous cell carcinoma with abundant lymphoid stroma without adjuvant treatment^(9,10,13,14,16). Takebayashi et al. described an adjuvant treatment consisting of radiotherapy (50 Gy) and six cycles of chemotherapy with paclitaxel and carboplatin⁽¹⁷⁾. According to Bais et al., squamous cell carcinoma of the cervix with profuse lymphoid stroma has a better prognosis than typical squamous cell carcinoma of the cervix due to the low tendency to lymph node metastasis⁽¹⁴⁾. The authors of a retrospective study conducted on 17 European patients, where the 5-year survival among 14 patients was 69.23% and lymph node metastases were found in 3 treated patients, take the opposite view. The authors of this study conclude that the treatment of such cancer is more aggressive⁽⁵⁾. In line with these recommendations, our case involved a radical hysterectomy with pelvic and paraaortic lymphadenectomy supplemented with adjuvant radiochemotherapy. The presented patient remained clinically free of any signs of relapse for 15 months from the end of treatment. Other reports^(8,10,11,15) mention 12 months of non-recurrence. Noel et al. and Sert et al. report that the analyzed patients reported no complaints and showed no recurrences of neoplastic disease for two years after the treatment^(7,12). In a longer observation conducted by Tseng et al., the average follow-up among 15 Taiwanese women was 3.9 years. During this period, no symptoms of the disease or metastasis were found⁽¹⁸⁾.

To conclude our report, it can be stated that:

1. The presented report represents the first case of a rare LELC cervical cancer reported in Poland.
2. The patient was diagnosed with type 59 HPV, unique in relation to other patients described in the current literature.
3. For the first time, the treatment of LELC involved the NSRH technique and adjuvant treatment consisting in two-stage radiotherapy (45 Gy and 7.5 Gy) and three cisplatin infusions.

z przypadków dotyczących raka płaskonabłonkowego szyjki macicy typu *lymphoepithelioma-like*. Wśród innych typów HPV stwierdzanych u pacjentek z LELC pochodzenia europejskiego znalazły się typ 16.^(3,12,14), typ 18.^(3,9), typ 33.⁽³⁾ i typ 45.⁽¹⁴⁾. Ogólnie przyjmuje się, że w Azji odsetek infekcji HPV wśród pacjentek LELC jest niższy⁽¹⁸⁾. Występowanie EBV wśród pacjentek z LELC pochodzących z Azji i Europy jest przedmiotem kontrowersji. Tseng i wsp. podają, że infekcja ta towarzyszy w Azji 73,3% pacjentek⁽¹⁸⁾. Inna grupa badaczy^(13,16,17) potwierdziła, że duża część pacjentek pochodzących z Azji z LELC nie wykazuje zakażeń EBV. Tseng i wsp. stwierdzili, że odsetek ten w Europie wynosi 0,7%⁽¹⁸⁾. Niewystępowanie tej infekcji w naszym przypadku koresponduje z tą ostatnią tezą. We wszystkich przypadkach LELC wykonywano konwencjonalną radykalną histerektomię⁽⁷⁻¹⁷⁾. Jedynie w naszym przypadku wykonano radykalną histerektomię z oszczędzeniem nerwów wegetatywnych. Zastosowanie tego typu operacji dało szybszy powrót mikcji, co poprawiło jakość życia pacjentki. W większości przypadków, podobnie jak w naszym, radykalną histerektomię uzupełniano usunięciem węzłów chłonnych⁽⁷⁻¹⁶⁾. Typ radykalnej histerektomii w naszym przypadku określono według klasyfikacji Querleu–Morrowa na C1. W innych przypadkach zamiast tej klasyfikacji stosowano klasyfikację Pivera⁽¹²⁾ lub typ operacji określano nazwiskiem autora, np. Wertheima–Meigsa^(9,10,14). Leczenie adiuwantowe w naszym przypadku polegało na dwuetapowej radioterapii (45 Gy i 7,5 Gy) i trzech wlewkach cisplatyny. Większość badaczy opisuje przypadki terapii w raku płaskonabłonkowym z obfitym limfoidalnym podścieliskiem, bez leczenia uzupełniającego^(9,10,13,14,16). Takebayashi i wsp. opisali leczenie adiuwantowe, które polegało na radioterapii (50 Gy) i sześciu cyklach chemioterapii paklitaksel i karboplatyna⁽¹⁷⁾. W opinii Bais i wsp. rak płaskonabłonkowy szyjki macicy z obfitym podścieliskiem limfoidalnym lepiej rokuje w porównaniu z typowym rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy z powodu małej skłonności do przerzutów do węzłów chłonnych⁽¹⁴⁾. Odmienne zdania są autorzy retrospektywnego badania siedemnastu europejskich pacjentek, u których 5-letnie przeżycie wśród czternastu pacjentek wynosiło 69,23%, a przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono u trzech leczonych pacjentek. Autorzy tego badania wnioskujeją bardziej agresywne leczenie tego typu nowotworu⁽⁵⁾. Zgodnie z tymi zaleceniami w naszym przypadku wykonano radykalną histerektomię z limfadenektomią miedniczną i paraaortalną uzupełnioną o adiuwantową radiochemoterapię. Opisywana pacjentka przez okres piętnastu miesięcy od momentu zakończenia leczenia pozostawała klinicznie bez cech nawrotu. Inne doniesienia^(8,10,11,15) mówią o dwunastu miesiącach braku wznowy. Noel i wsp. oraz Sert i wsp. podają, że u analizowanych przez siebie pacjentkach nie stwierdzano przez okres dwóch lat po przebytych leczeniu żadnych dolegliwości i nawrotów choroby nowotworowej^(7,12). W dłuższej obserwacji przeprowadzonej przez Tseng i wsp. wśród piętnastu Tajwanek średni *follow-up* wynosił 3,9 roku. W tym okresie nie stwierdzono żadnych objawów choroby ani przerzutów⁽¹⁸⁾.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Patient's consent to publication

The patient has provided her written consent to the publication of this case report.

References / Piśmiennictwo

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L et al.: Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e191–e203.
2. Yordanov A, Ivanov I, Dineva T et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: correlation with Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection. A single-center experience. *Eur J Gynaecol Oncol* 2020; 41: 913–918.
3. Pinto A, Huang M, Nadji M: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: a pathologic study of eight cases with emphasis on the association with human papillomavirus. *Am J Clin Pathol* 2019; 151: 231–239.
4. Pundir J, Coomarasamy A: Ginekologia. Algorytmy oparte na dowodach naukowych. MediPage, 2019.
5. Yordanov A, Karamanliev M, Karcheva M et al.: Single-center study of lymphoepithelioma-like carcinoma of uterine cervix over a 10-year period. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55: 780.
6. Burman HJ, Burman D: Schmincke tumor. Lymphoepithelioma of the nasopharynx. *Arch Otolaryngol* 1943; 37: 835–844.
7. Noel J, Lespagnard L, Fayt I et al.: Evidence of human papilloma virus infection but lack of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinoma of uterine cervix: report of two cases and review of the literature. *Hum Pathol* 2001; 32: 135–138.
8. Kaul R, Gupta N, Sharma J et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. *J Cancer Res Ther* 2009; 5: 300–301.
9. Saylam K, Anaf V, Fayt I et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the cervix with prominent eosinophilic infiltrate: an HPV-18 associated case. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 564–566.
10. Kohrenhagen N, Eck M, Höller S et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: absence of Epstein-Barr virus and high-risk human papilloma virus infection. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 175–178.
11. López-Ríos F, Miguel PS, Bellas C et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: a case report studied by in situ hybridization and polymerase chain reaction for Epstein-Barr virus. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 746–747.
12. Sert MB, Nesbakken AJ, Paulsen T: A case of lymphoepithelioma-like carcinoma in the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29 (Suppl 3): A110.
13. Yun HS, Lee SK, Yoon G et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60: 118–123.
14. Bais AG, Kooi S, Teune TM et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: absence of Epstein-Barr virus, but presence of a multiple human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 716–718.
15. Banik T, Mondal K, Mandal R: Lymphoepithelioma-like carcinoma of cervix: an incidental finding in a case of abnormal uterine bleeding. *American Journal of Cancer Case Reports* 2014; 2: 165–170.

Konkludując nasze doniesienie, można stwierdzić, że:

1. Prezentowane doniesienie jest pierwszym przypadkiem rzadkiego nowotworu szyjki macicy LELC opisanym w Polsce.
2. U pacjentki wykryto obecność typu 59. HPV unikalnego w stosunku do innych pacjentek opisanych w dotychczasowym piśmiennictwie.
3. W leczeniu LELC zastosowano po raz pierwszy operację typu NSRH i leczenie uzupełniające polegające na dwuetapowej radioterapii (45 Gy i 7,5 Gy) i trzech wlewkach cisplatin.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesu.

Zgoda pacjentki na publikację

Pacjentka wyraziła pisemną zgodę na publikację niniejszego opisu przypadku.

16. Hsu LC, Lin JC, Ho SP: A case of lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix in a patient with a history of high-grade squamous intraepithelial lesion. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55: 453–454.
17. Takebayashi K, Nishida M, Matsumoto H et al.: A case of lymphoepithelioma-like carcinoma in the uterine cervix. *Rare Tumors* 2015; 7: 5688.
18. Tseng CJ, Pao CC, Tseng LH et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: association with Epstein-Barr virus and human papillomavirus. *Cancer* 1997; 80: 91–97.
19. Takai N, Nakamura S, Goto K et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 725–727.
20. Jach R, Sznurkowski JJ, Bidziński M et al.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 24–33.
21. Lepka P, Jędryka M, Misiak M et al.: Aktualizacja klasyfikacji stopni zaawansowania raka szyjki macicy – stan na 2019 rok. *Curr Gynecol Oncol* 2019; 17: 10–18.
22. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS et al. (eds.): WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed., Vol. 6, International Agency for Research on Cancer, 2014.
23. WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.): Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed., Vol. 4, International Agency for Research on Cancer, 2020.
24. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2019 rok. Available from: <https://pto.med.pl/zalecenia-postepowania-diagnostyczno-terapeutycznego-w-nowotworach-zlosliwych-2019-rok> [cited: 10 July 2021].