

Malígne nádory periférnych nervov – klasifikácia, diagnostika, liečba a kazuistika

Ladislav Gurčík

Neurologické oddelenie Nemocnice Agel Levoča a.s.

Malígne schwanómy patria medzi mäkkotkanivové malígne nádory vyrastajúce z derivátov Schwanových buniek alebo z preexistujúcich neurofibrómov. Postihujú predovšetkým pacientov v mladšom a strednom veku. Vyskytujú sa buď sporadicky, buď ako súčasť príznakového komplexu neurofibromatózy typu 2, alebo na miestach v minulosti vystavených ionizujúcemu žiareniu. V patofyziologickom procese zohráva dôležitú úlohu strata funkcie zodpovedných génov v prekursorových bunkách nervových obalov s následným formovaním neurofibrómov, v ďalšom slede atypických neurofibrómov a nakoniec po ďalších mutačných zásahoch predovšetkým v génoch EGFR, SUZ12 a TP53 dochádza k malígnej transformácii tumoru na malígne schwanóm. Podľa súčasnej klasifikácie sa delia malígne nádory periférnych nervov na klasický malígne schwanóm, malígne epitelooidný schwanóm, malígne perineurióm a malígne melanotický schwanóm. Všetky tieto typy predstavujú nádory s agresívnym správaním a s vysokým potenciálom sekundárneho šírenia. Osud pacienta závisí od veľkosti, lokalizácie tumoru a prítomnosti metastáz, pretože rozmerné tumory v anatomicky kritických oblastiach, navyše s metastatickým šírením, sú horšie prístupné radikálnej resekcii a majú prevažne neuspokojivú odpoveď na následnú rádio- a chemoterapiu. V druhej časti článku je prezentovaná kazuistika pacienta so zriedkavo sa vyskytujúcim epitelooidným malígnym schwanómom nervus ulnaris, lokalizovaným v oblasti pravej paže, s poukazaním na úskalía diagnostiky, a predovšetkým liečby tohto ochorenia.

Kľúčové slová: malígne schwanóm, malígne epitelooidný schwanóm, malígne perineurióm, malígne melanotický schwanóm

Malignant tumors of peripheral nerves – classification, diagnosis, treatment and case report

Malignant schwannomas belong to soft tissue malignant tumors arising from derivatives of Schwann cells or from pre-existing neurofibromas. They primarily affect younger and middle-aged patients. They occur either sporadically or as part of the symptom complex of neurofibromatosis type 2, or in places previously exposed to ionizing radiation. In the pathophysiological process, the loss of the function of certain genes in the precursor cells of the nerve sheaths plays an important role, with the subsequent formation of neurofibromas, in the next step a typical neurofibromas, and finally, after further mutational effects, especially in the EGFR, SUZ12 and TP53 genes, the malignant transformation of the tumor in a malignant schwannoma occurs. According to the current classification, malignant tumors of peripheral nerves are divided to classical malignant schwannoma, malignant epithelioid schwannoma, malignant perineurioma and malignant melanotic schwannoma. All these types represent diseases with aggressive behaviour and a high potential for secondary spreading. The fate of the patient depends on the size, location of the tumor and the presence of metastases, because large tumors in anatomically critical areas, in addition with metastatic spread, are less amenable to radical resection and have a largely unsatisfactory response to subsequent radiotherapy and chemotherapy. In the second part of the article, we present a case report of a patient with a rarely occurring epithelioid malignant schwannoma of the ulnar nerve located in the area of the right arm, pointing out the pitfalls of diagnosis and what is even more important – the treatment of the disease.

Keywords: malignant schwannoma, malignant epithelioid schwannoma, malignant perineurioma, malignant melanotic schwannoma

Neurológia 2023; 18 (2): 75-82

Úvod a histologické znaky malígných schwanómov

Tumory vychádzajúce z myelínových pošiev periférnych nervov predstavujú heterogénnu skupinu nádorov s odlišnými biologickými charakteristikami. S prihliadnutím na Piatu edíciu WHO klasifikácie mäkkotkanivových a kostných tumorov z r. 2020 sa nádory periférnych nervov delia na benígne a malígne⁽¹⁾. Medzi hlavných predstaviteľov benígných tumorov periférnych nervov patria schwanómy a neurofibrómy. Vyrastajú z derivátov Schwanových buniek buď ako izolované lézie, alebo v asociácii s príznakovým komplexom neurofibromatózy alebo schwanomatózy. Mnohopočetné tumory patria medzi hlavné

charakteristiky neurofibromatózy typu 1,2 (NF1, NF2) alebo od SMARCB1/LZTR1 odvodenej schwanomatózy. Existujú aj hybridné formy mixovaných neurofibrómov, schwanómov alebo perineuriómov. Z malígných tumorov periférnych nervov tvoria najväčšiu podskupinu malígne schwanómy (malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNSTs), vyrastajúce z derivátov obalov periférnych nervov alebo z preexistujúcich neurofibrómov, veľmi často u pacientov s NF1 mutáciou. V histologickom obraze predstavuje potenciálne riziko malignity neurofibrómov kombinácia hypercelularity a cytologickej atypie nádorov. Mierna cytologická atypia (zväčšenie jadra, hyperchromázia, nepravidelná

distribúcia chromatinu, viacjadrové bunky) nepredstavuje definitívne kritérium malignity. Závažnejšia cytologická atypia, ktorá je charakteristická pre malignitu, zahŕňa zrnčenie mitóz, nekrotické zmeny, hypercelularitu a stratu neurofibromatóznej architektúry⁽²⁾. K medzistupňu medzi skupinou benígnych a malígnych tumorov patria atypické neurofibromatózne neoplazmy s neznámym biologickým potenciálom (atypical neurofibromatous neoplasm with uncertain biologic potential, ANNUBP). Ide o podskupinu *NF1* asociovaných tumorov, ktoré majú prítomné najmenej dve z uvedených čŕt: nukleárne atypie, hypercelularitu, zvýšenú mitotickú aktivitu a stratu neurofibromatóznej architektúry. ANNUBP predstavuje najnovšiu diagnostickú kategóriu nádorov z nervových obalov, ktorých potenciál metastázovať chýba, alebo je minimálny.

Malígna transformácia neurofibrómov nie je typická pre izolované kožné nodulárne alebo difúzne neurofibrómy. K malignizácii dochádza prevažne pri atypických intraneurálnych alebo plexiformných neurofibrómoch, najčastejšie v 3.–4. decéniu, ale niekedy už v detskom veku. Z malígnej transformácie je hlavne pri neurofibrómoch podozrivá akcelerácia rastu preexistujúceho tumoru. Pacienti s *NF1* na podklade delécie/mikrodelécie *NF1* génu predstavujú vyššie riziko malígnej transformácie neurofibrómov priamo do high grade MPNST sarkómu. Značná časť sporadických malígnych schwanómov rastie v hĺbke mäkkých tkanív bez anatomickeho vzťahu s periférnym nervom alebo preexistujúcim neurofibrómom. Makroskopicky vyzerajú malígne schwanómy ako nepravidelné tumorózne hmoty s pevným bielosivým až mäsitým vyzerajúcim prierezom, pričom nie sú zriedkavé prekrvácania a nekrotické plochy. Predominantne sa vyskytujú na končatinách, za nimi nasleduje trup, hlava a krk⁽³⁾.

Epidemiológia a výskyt

Maligne schwanómy patria medzi zriedkavo sa vyskytujúce nádory s incidenciou 1:100 000 a predstavujú približne 5 % všetkých mäkkotkanivových sarkómov. Vysoký výskyt sa pozoruje v populácii pacientov s *NF1*, pričom celoživotné riziko rozvoja MPNST sa u nich odhaduje približne na 10 %⁽⁴⁾. Iné nádory z nervových obalov (schwanóm, ganglioneuróm) zriedkavo sekundárne malignizujú. Sporadické malígne schwanómy postihujú kategóriu prevažne 30–50-ročných pacientov, kým MPNST asociované s *NF1* skôr mladšie vekové skupiny nevynímajúc deti^(5,6,7). Vyššia frekvencia malígnych schwanómov sa pozoruje v ženskej populácii a v porovnaní s mužmi to predstavuje pomer 57:43. Tieto nádory sa vyskytujú približne v 50 % prípadov sporadicky, v 40 % sú asociované s *NF1* génom a v 10 % vznikajú v lokalitách po rádioterapii, pravdepodobne následkom poškodenia DNA opakovanou radiačnou expozíciou s jej následnou defektnou reparáciou. Odhaduje sa, že priemerná doba od rádioterapie po objavenie sa tumoru predstavuje 17 rokov⁽²⁾.

Patofyziológia vzniku malígnych tumorov periférnych nervov

Špecifické nerabdomyosarkomatózne mäkkotkanivové nádory vznikajú prevažne na pozadí geneticky viazaných predisponujúcich syndrómov a niekedy dokonca bývajú aj súčasťou diagnostických kritérií geneticky viazaných ochorení. Výskyt MPNST je u pacienta signálom existencie možnej *NF1* mutácie. Mnoho nerabdomyosarkomatózných mäkkotkanivových sarkómov je charakterizovaných špecifickými chromozómovými translokáciami alebo mutáciami, čo prináša charakteristické

funkčné zmeny. Prvou je prítomnosť fúzneho proteínu, ktorý povoľuje aktiváciu špecifickej kinázy alebo transkripčného faktora. Druhou zmenou je strata funkcie následkom delečného mutačného zásahu buď v génoch regulujúcich bunkový cyklus, alebo v tumor supresorových génoch, čo je charakteristickou črtou aj pre malígne schwanómy. Okrem tejto charakteristiky je pre malígnu transformáciu atypických a plexiformných neurofibrómov potrebná aditívna genetická abnormalita, predovšetkým mutácia v génoch *CDKN2A*, *EGFR*, *SUZ12* a *TP53*, ktorá býva prítomná v MPNST, ale nevyskytuje sa v atypických a ani plexiformných neurofibrómoch^(8,9,10). Pri vzniku ochorenia sa predpokladá nasledujúca modelová situácia: Prvým krokom je bialelická strata *NF1* funkcie v prekursorových bunkách nervových obalov s formovaním neurofibrómov, následne strata funkcie *CDKN2A* vedúca ku vzniku atypických alebo plexiformných neurofibrómov. Uvedené zásahy sú nasledované mutáciami v *EGFR*, *SUZ12* a *TP53* génoch, ústiacimi do malígnej transformácie nádorov⁽¹¹⁾.

Klasifikácia nádorov periférnych nervov

Najnovšia Piata edícia WHO klasifikácie mäkkotkanivových a kostných nádorov pochádza z r. 2020 a tumory periférnych nervov delí nasledovne:

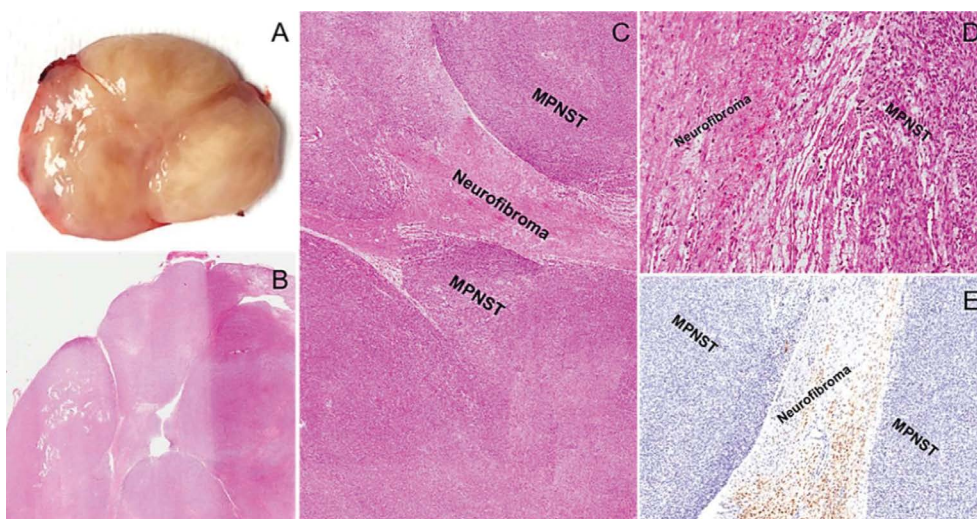
- A. Benígne tumory
 - Neurofibrómy
 - Schwanómy
 - Perineuriómy
 - Hybridné tumory.
- B. Atypické neurofibromatózne neoplazmy s neznámym biologickým potenciálom u *NF1* pacientov (atypical neurofibromatous neoplasm with uncertain biologic potential, ANNUBP).
- C. Malígne tumory
 - Klasický malígny schwanóm, MPNST
 - Epiteloidný malígny schwanóm
 - Malígny perineurióm
 - Malígny melanotický schwanóm.

Oproti predchádzajúcej edícii z r. 2013 sa preklasifikoval termín „melanotický schwanóm“ pre jeho agresívne klinické správanie na „malígny melanotický schwanóm“. Termín atypické neurofibromatózne neoplazmy s nejasným biologickým potenciálom (ANNUBP) nie je podľa najnovšej klasifikácie vhodný pre sporadické lézie, ale predovšetkým pre lézie s prítomnosťou *NF1* mutácie⁽¹⁾.

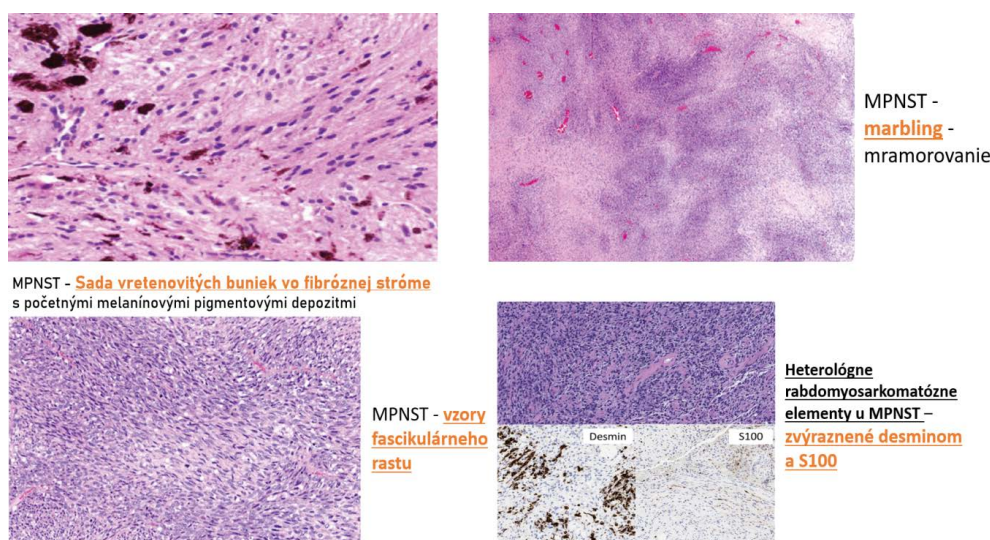
Podskupiny MPNSTs – ich charakteristika, morfológický a klinický obraz

1. Klasické malígne schwanómy – predstavujú sarkómy vyrastajúce z mezenchýmových buniek, ktoré podstúpili malígnu transformáciu. Mezenchýmové bunky vyjadrujú čiastočnú diferenciáciu smerom k spojivovým tkanivám charakteru cievnych, kostných, chrupkových, svalových, tukových a nervových tkanív. Na základe zastúpenia histologických čŕt malignity (ako je hypercelularita, mitotická aktivita, výrazné jadrové atypie, zmazanie architektúry a nekrotické zmeny) sa delia na nízko- a vysokostupňové malígne schwanómy. Low-grade tumory vyrastajú najčastejšie z plexiformných neurofibrómov pri *NF1* a predstavujú len približne jednu desatinu klasických MPNSTs. Prevažnú väčšinu (necelých 90 %) klasických MPNSTs predstavujú high-grade tumory s difúznymi miernymi až závažnými atypiami, vysokou mitotickou aktivitou a nekrotickými zmenami. Histologicky je

Obrázok 1. Klasický MPNST vyrastajúci z neurofibrómu. A. makroskopicky multinodulárny žltohnedý tumor. B. hypercelulárne vretenovité bunky v multinodulárnej architektúre. C. striedanie oblastí low-grade MPNST s reziduálnymi neurofibromatóznymi areálmi. D. prienik reziduálneho neurofibrómu do low-grade MPNST. E. v kontraste s malígnymi bunkami, *NF1* bunky sú výrazne farbené *S100* proteínom⁽⁹⁾.



Obrázok 2. Typické histologické vzory malígnych schwanómov⁽¹⁸⁾



nádor zložený z relatívne uniformných vretenovitých buniek, usporiadaných do fasciklov alebo závitníc, často striedaných s hypocelulárnymi alebo hybridnými oblasťami, vytvárajúc tzv. mramorovité histologické vzory (**obrázok 1,2**). K typickému histologickému obrazu patrí aj perivaskulárna akumulácia malígnych buniek, ktoré invaginujú do vaskulárneho lúmenu⁽¹²⁾. Malé percento klasických MPNSTs (prevažne vznikajúce z *NF1* neurofibrómov) môže obsahovať heterológne bunkové línie divergentnej diferenciácie v podobe rhabdomyoblastózných, osteosarkomatózných, chondrosarkomatózných, angiosarkomatózných, liposarkomatózných či žľazových komponentov^(13,14,15). Z imunohistochemických charakteristík možno registrovať zriedkavo sa vyskytujúce difúzne farbenie proteínom *S100* alebo *SOX10*. V diagnostike je nápomocný dôkaz straty trimetylovaného histónu 3 (*H3K27me3*) prostredníctvom inaktívácie polycomb represorového komplexu *PRC2* pre mutácie *SUZ12* génu⁽¹²⁾.

V klinickom obraze udáva prevažná väčšina pacientov bolesťivosť v inervačnej zóne postihnutého nervu, zhrubnutie

v jeho priebehu a funkčnú poruchu. Najčastejšou lokalizáciou býva oblasť trupu, nasledujú končatiny, hlava a krk. Z prognostického hľadiska sa v literatúre uvádza 5-ročné prežívanie okolo 51% a samotná prognóza závisí hlavne od radikality operačného výkonu – po radikálnej extirpácii tumoru prežíva 10 rokov 80 % pacientov, naproti tomu iba 14 % po parciálnej resekcii^(12,16,17).

2. Malígne schwanómy z epiteloidných buniek – predstavujú zriedkavý subtyp malígnych schwanómov a vyskytujú sa približne v 5 % prípadov všetkých MPNSTs^(12,19-24). Tieto tumory vznikajú predominantne z derivátov Schwanových buniek s epiteloidnou morfológiou. Ochorenie postihuje prevažne ľudí stredného veku s miernou predilekciou u mužov. Tumor rastie zvyčajne pomaly a predstavuje bolestivú alebo niekedy aj nebolestivú multinodulárnu masu s pevnou konzistenciou so sivostomáším sfarbením na priereze. Histologicky obsahuje multinodulárne rastové vzory vytvorené z hniezd veľkých epiteloidných buniek s eozinofilnou alebo amphofilnou cytoplazmou

a veľkými oválnymi jadrami. Celularita nie je striktno vyjadrená a tumor môže mať obraz od hypercelulárneho po hypocelulárny – myxoidný s častými nekrotizáciami a mitózami. Táto histologická rozmanitosť vedie k ťažkostiam pri diferenciálnej diagnostike voči metastázam melanómov z epiteloidných buniek, nediferencovaných karcinómov alebo sarkómov z epiteloidných buniek. V imunohistochemickom obraze vykazuje epiteloidný malígny schwanóm na rozdiel od klasického MPNST difúznú a výraznú imunohistochemickú expresiu proteínu *S100* a *SOX-10*, na dôvažok približne v polovici prípadov aj stratu nukleárnej expresie *SMARCB1 (INI1-1)*. Charakteristické pre tento typ tumoru je, že si zachováva nukleárnu expresiu *H3K27me3*⁽¹²⁾. Len sporadicky bola publikovaná asociácia tohto typu tumoru s *NF1*⁽²⁰⁾. Epiteloidný malígny schwanóm vyrastá z preexistujúcich sporadických benígnych schwanómov veľkých nervov končatín alebo trupu a najčastejšie postihuje n. ischiadicus s jeho vetvami, n. facialis, n. cutaneus antebračii a nervy prstov. Malígny epiteloidný MPNST často metastázuje, prevažne do pľúc, pričom povrchovo lokalizované lézie majú vo všeobecnosti lepšiu prognózu ako hlboké⁽¹²⁾.

3. Malígne perineuriómy – ide o extrémne vzácne malígne schwanómy, ktoré nemajú vzťah k *NF1*. Medzi histopatologické črty low-grade perineuriálneho MPNST patrí infiltratívny rast, hypercelularita, cytologické atypie a príležitostne mitotické figúry, pričom nebývajú prítomné nekrotické zmeny. O high-grade perineuriálnom MPNST svedčí aj obraz pleomorfného sarkómu tvoreného vretenovitými bunkami s masívnymi bunkovými atypiami, nekrotizáciami a početnými mitózami⁽⁹⁾. Z imunohistochemického hľadiska býva prítomná expresia markerov asociovaných s perineuriálnou diferenciáciou – *EMA*, *claudin-1*, *GLUT-1* alebo variabilná expresia *CD34*⁽³⁾. Ochorenie postihuje prevažne dospelých pacientov a medzi najčastejšie zasiahnuté nervy patrí nervus ischiadicus, nasledujú plexus brachialis, lumbosacralis a paraspinálne nervy. Tumory nevynechávajú ani viscerálne oblasti, mediastínium či retroperitoneum. Z prognostického hľadiska malígny perineurióm predstavuje malígny nádor s menej agresívnym správaním ako klasický malígny schwanóm, má nízke riziko vzdialeného metastázovania, ale vyššiu tendenciu k lokálnym recídívam⁽³⁾.

4. Malígne melanotické schwanómy – predstavujú malígne tumory periférnych nervov s agresívnym správaním. Vyrastajú prevažne zo spinálnych alebo vegetatívnych nervov najmä v mediálnych častiach tela⁽²⁵⁻²⁸⁾. Nádor predstavuje vo väčšine prípadov solitárnu léziu, ale približne v 20 % bývajú lézie mnohopočetné a cca v 5 % sa malígne melanotické schwanómy vyskytujú u pacientov s Carney komplexom (raritne sa vyskytujúce genetické ochorenie asociované s mnohopočetnou endokrinnou neopláziou, myxómami, melanotickými schwanómami, kožnými škvrnami a testikulárnymi tumormi)⁽²⁸⁾. Malígne melanotické schwanómy predstavujú v typickom prípade opuzdrené, ohraničené tumory s hnedočiernym sfarbením na priereze. V histologickom obraze dominujú vretenovité polygonálne bunky usporiadané do fascií s jadrovými palisádami alebo závitnicami. Charakteristickou črtou sú depozity intracytoplazmatického melanínu s hyperchromatizmom a nukleomegáliou. Molekulárne štúdie môžu odhaliť inaktivujúcu mutáciu génu *PRKAR1A* v závislosti od prítomnosti Carney komplexu⁽²⁸⁾. Malígny melanotický schwanóm imunohistochemicky exprimuje

S100, *SOX10*, *HMB45* a *MelanA*⁽²⁾. Klinické prejavy závisia, podobne ako u iných typov malígnych schwanómov, od lokalizácie tumoru. Po resekcii primárneho tumoru sa odporúča dlhodobé sledovanie, pretože bolo zistené vysoké riziko lokorecidívy a metastatického šírenia, dokonca aj po mnohých rokoch od extirpácie pôvodného tumoru⁽²⁾. Vzhľadom na nepredikovateľné klinické správanie so širokou škálou metastatického potenciálu (od 26 do 53 %), sa malígny melanotický schwanóm niekedy označuje ako tumor s nejasným biologickým správaním⁽¹²⁾.

Diagnostika

V diagnostickom procese zohrávajú nezastupiteľné miesto anamnéza, klinické vyšetrenie, EMG vyšetrenie – kondukčné štádie aj natívne EMG, neurosonologické vyšetrenie a MRI inkriminovanej oblasti s podaním gadolína. PET CT môže rozlíšiť benígny a malígny tumor periférnych nervov ešte pred jeho histologizáciou. Nezastupiteľné miesto má histologická a imunohistochemická diagnostika vzoriek biopsovaných alebo operovaného tumoru. Vzhľadom na neľahkú diferenciálnu diagnostiku a kvôli redukcii rizika histologického podhodnotenia tumoru je rozhodujúca morfološko-rádiologická korelácia s nálezmi početných core biopsií z ložísk podozrivých z malígnej transformácie. V morfološkovi obraze malígnych schwanómov je prítomné mramorovanie (striedanie oblastí hypocelularity a hypercelularity) s perivaskulárnym zvýraznením, v 10–15 % prípadov heterologická diferenciácia a rabdomyoplastická diferenciácia, ktorá býva spojená s výrazne agresívnym rastom tumoru⁽²⁾. U pacientov s malígnym schwanómom je na mieste genetické vyšetrenie za účelom vylúčenia *NF1*, ale aj iných hereditárne podmienených syndrómov, asociovaných s týmto typom malígneho nádoru.

Liečba

Základnou stratégiou liečby malígnych schwanómov je **chirurgická resekcia** s podporou nechirurgických modalít, hlavne pri invázívne sa šíriacich tumoroch a metastatických prejavoch ochorenia. Stratégie liečby závisia od lokálnych podmienok, histologického gradingu, postihnutia lymfatických uzlín a vzdialeného metastázovania. Podľa úrovne rizikovosti možno pacientov s MPNST rozdeliť podľa COG ARSTO332 trial do troch skupín. Pre nízkorizikovú skupinu je charakteristický tumor s nízkoagresívnym grade, bez metastatického šírenia, dobre resekovateľný bez ohľadu na stav resekcijných okrajov. Stredne rizikový tumor je definovaný ako tumor s vysokým gradingom bez metastáz, dobre resekovateľný s priemerom viac ako 5 cm bez ohľadu na stav resekcijných okrajov. Vysoko rizikovú skupinu predstavujú tumory s metastatickým šírením do lymfatických uzlín a/alebo vzdialenými MTS⁽¹⁸⁾. Lokalizácia malígneho schwanómu na hlave alebo krku predurčuje horšiu prognózu, pretože radikálna resekcia býva veľmi náročná a obmedzená kvôli anatomickým pomerom a prítomnosti kritických štruktúr. Najlepšie výsledky liečby sú pri tumoroch lokalizovaných na končatinách kvôli bezpečnejším anatomickým pomerom a ľahšiemu dosiahnutiu totálnej extirpácie. Na hornej končatine je predilekčná lokalizácia v oblasti brachiálneho plexu, kde hlavnou úlohou operátora je radikálna resekcia. V prípade rozsiahlych tumorov plexus brachialis, interkostálnych nervov alebo ischiadického nervu je kompromitovaná aj lokálna vaskularizácia a pri resekcii hrozí ischemizácia končatiny s konzekvenciami v zmysle amputácie⁽⁴⁾. **Chemoterapia** má v súčasnosti vo

všeobecnosti nedostatočný efekt na dĺžku prežívania pacientov. Malá skupina pacientov vykazuje parciálny efekt tradičných chemoterapeutík, či už v monoterapii, alebo v kombinácii. Ide predovšetkým o ifosfamid a/alebo antracyklíny (doxorubicín/epirubicín), niekedy kombinované s etopozidom⁽²⁹⁻³⁴⁾. Systémová chemoterapia sa vo všeobecnosti odporúča pri lokálne invázivných veľkých tumoroch s priemerom > 5 cm, ktoré sú hlboko uložené a metastázujú, hoci terapeutická účinnosť často nespĺňa očakávania. V manažmente malígnych schwanómov sú prísľubom nové farmakologické experimentálne postupy, ktoré sú zatiaľ predmetom klinických štúdií⁽³⁵⁾. Možno napríklad spomenúť kazuistiku pacientky s MPNST s mutáciou v géne pre *BRAF V600E* s dramatickou odpoveďou po podaní vemurafenibu⁽²⁾. **Rádioterapia** – k dosiahnutiu terapeutického efektu je potrebná vysoká radiačná dávka, často vyššia ako 50 Gy. RAT redukuje riziko lokorecidívy u pacientov s high-grade tumormi, s tumormi presahujúcimi 5 cm v priemere a s tumormi s pozitívnymi resekčnými okrajmi^(36,37). Napriek svojmu terapeutickému potenciálu pri onkologických ochoreniach je na druhej strane v kontexte s malígnymi schwanómami dobre dokumentované vyššie riziko RAT u pacientov s *NF1* mutáciou⁽³⁸⁾.

Prognóza

K nezávislým prediktorom zlého *outcome* pri malígnych schwanómoch patrí prítomnosť *NF1* genetickej mutácie alebo predchádzajúcej radiácie, naproti tomu sporadické tumory majú lepšiu prognózu. Takisto veľký rozsah tumoru >5 cm v priemere je prognosticky horším znamením v porovnaní s jeho menším rozsahom. S horším *outcome* je asociovaný aj vyšší grading tumoru II-III, rabdomyoplastická diferenciácia, prítomnosť malígnych buniek v resekčnom okraji tumoru, či prítomnosť lokorecidívy po operácii. Horšie vyhliadky má lokalizácia tumoru na hlave, krku a trupe oproti lokalizácii na končatinách. Tiež perioperačné masívne krvácanie, postihnutie hlbokoj fascie a prítomnosť metastáz patria k horším prognostickým znakom⁽³⁹⁾. Vo všeobecnosti sa udáva výskyt lokorecidív u pacientov s MPNSTs v 20–85 % a päťročné prežitie v intervale 15–65 %⁽³⁹⁾. Najvýznamnejším prognostickým faktorom pre dĺžku prežívania pacientov je rozsah resekcie, veľkosť nádoru a prítomnosť mutácie pre *NF1*. Pacienti s úplnou resekciou tumoru malých rozmerov dosahujú výrazne lepšie percento prežívania v porovnaní s totálne extirpovanými tumormi veľkých rozmerov alebo parciálne resekovanými tumormi bez ohľadu na ich rozmery⁽²⁾.

Kazuistika

Prezentujeme kazuistiku 55-ročného muža s nevýznamným predchorobím. Pracuje ako učiteľ hry na klavíri na základnej umeleckej škole. V júni 2021 začal pociťovať parestézie v oblasti malíčka pravej ruky, ktorý akoby bol v mravenisku, sťažoval sa na intenzívnu bolesť v inervačnej oblasti n. ulnaris vpravo s neuropatickými črtami. Postupne pozoroval rozvoj hypotrofie hypotenaru a I. interosseálneho priestoru, nešikovnosť pri jemných pohyboch pravej ruky, vypadávanie predmetov z ruky, čo spôsobovalo značné problémy v zamestnaní. V objektívnom náleze bol prítomný pozitívny Tinelov príznak (iradiácia bolesti v priebehu n. ulnaris pri palpácii a poklope na nerv v oblasti ramena) a hypestézia v inervačnej oblasti n. ulnaris na ruke a predlaktí. Štipka vpravo bola nedokonaná, zjavná bola hypotrofia svalov hypotenaru, m. interosseus dorsalis I a drobných svalov ruky.

Obrázok 3. Hypotrofia svalov hypotenaru, m. interosseus I., drobných svalov ruky, mierna abdukcia malíčka a semiflektovaná pozícia malíčka a prstenníka vpravo

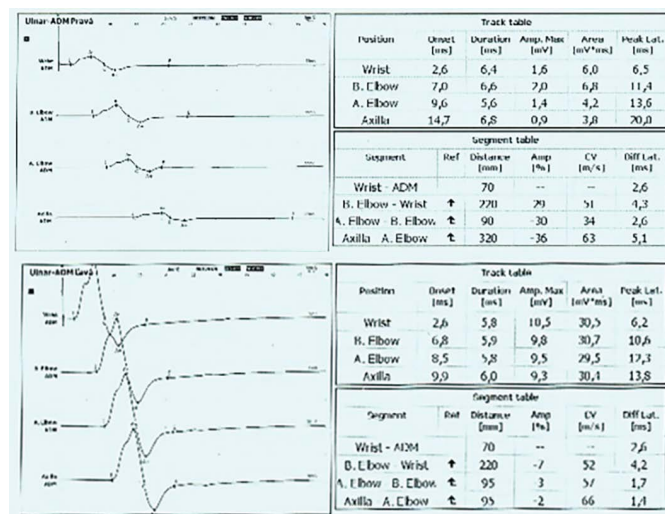


Malíček a prstenník zaujímali semiflektovanú a malíček aj mierne abdukovanú pozíciu. Reflex flexorov prstov vpravo bol znížený a neboli prítomné iritačné a ani zánikové pyramídové javy na horných a dolných končatinách (obrázok 3).

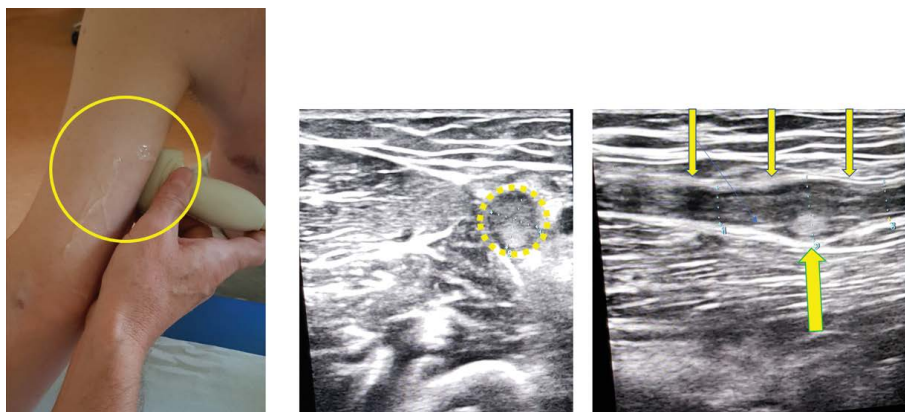
Pomocné vyšetrenia

Pri **kondukčných štúdiách** bola zistená axonopatia n. ulnaris vpravo s najnižšou amplitúdou CMAP pri stimulácii z Erbovho bodu a s nálezom hraničného motorického kondukčného bloku medzi Erbovým bodom a suprakubitálnou stimuláciou, bez prítomnosti kompresívnej neuropatie v oblasti kubitálneho alebo Guyonovho kanála. Pri distálnej stimulácii n. ulnaris vpravo bolo mierne predĺžené trvanie CMAP (obrázok 4). V **natívnom EMG** obraze z m. flexor digitorum profundus a m. flexor carpi ulnaris bol zjavný neurogénny typ postihnutia – početnejšie denervácie potenciály, APMJ mali oslabený nábor, vyššiu amplitúdu, dlhšie trvanie, morfológické abnormality, krivka pri maximálnej kontrakcii bola simplifikovaná na typ 3.

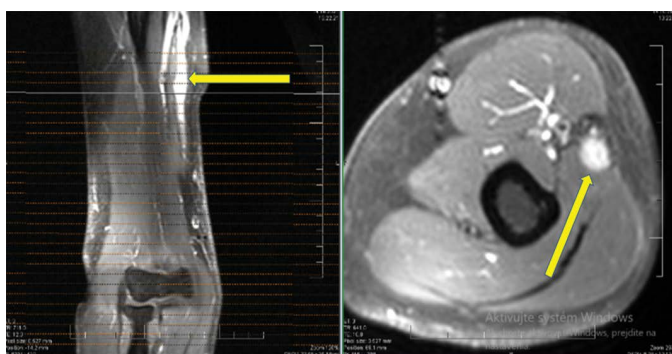
Obrázok 4. Kondukčné štúdie n. ulnaris vpravo a vľavo – amplitúdová asymetria s jej znížením vpravo pri stimulácii distálne, a hlavne proximálne, s hraničným kondukčným blokom v oblasti paže vpravo



Obrázok 5. Neurosonologický obraz nepravidelného zhrubnutia nervus ulnaris vpravo v oblasti ramena pomocou 12 MHz sondy – vretenovitý priebeh nervu so zhrubnutým priemerom na cca 8 mm v dĺžke niekoľkých centimetrov, lokalizovaný cca 12 cm nad olecranon ulnae a 20 cm pod acromion scapulae. Obrázok a. lokalizácia tumoru v oblasti ramena, b. priečny prierez tumoru, c. pozdĺžny prierez tumoru v USG obraze.

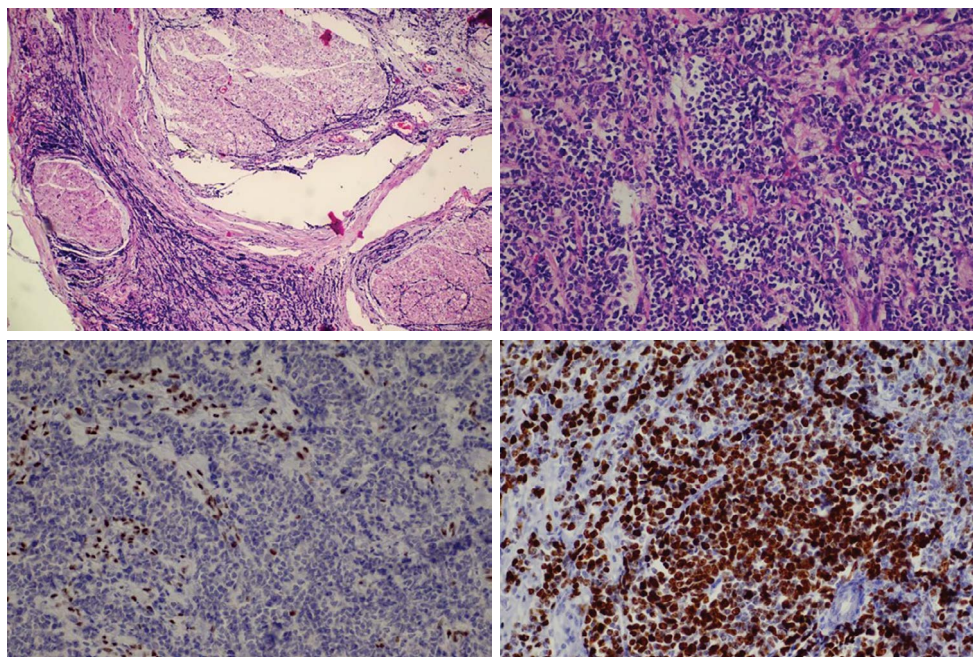


Obrázok 6. MRI pravého ramena s podaním gadolína – a. enhancujúci vretenovitý tumorózny útvar v pozdĺžnom reze, b. v priečnom reze (žlté šípky). Ďakujem za poskytnutie snímok prim. MUDr. Špakovskej PhD., MPH, Klinika rádiológie Košice – Šaca.



Na **rtg** snímkach zápästia, ramennej kosti a predlaktia vpravo nebola zistená zjavná patológia. Pacient mal realizované **MRI C chrbtice a miechy** s nálezom protrúzie diskov C3/4, C4/5 a C6/7, bez prejavov kompresívnej alebo inej myelopatie. Na **MRI cervikálnych plexov** bol pozorovaný primeraný nález na plexoch bilaterálne. Pri **neurosonologickom vyšetrení** mal pacient verifikovaný zhrubnutý priebeh n. ulnaris vpravo v rozsahu niekoľkých centimetrov, lokalizovaný cca 12 cm nad olecranon ulnae a 20 cm pod acromion scapulae. Nerv vo svojom najhrubšom priemere dosahoval hrúbku cca 8 mm oproti 3 mm na ľavej strane (**obrázok 5**). Na základe EMG a neurosonologického nálezu bolo indikované **MRI ramena** s podaním kontrastnej látky, kde bol potvrdený nález tumorózneho fuziformného zhrubnutia n. ulnaris v oblasti ramena (**obrázok 6**).

Obrázok 7. Histologický nález epitelioidného malígneho schwanómu u nášho pacienta. A. farbenie hematoxilín – eozín 10x zväčšenie, B. farbenie hematoxilín – eozín 40-krát zväčšenie. C. imunohistochemické vyšetrenie *INI1* génu 40-krát zväčšenie. D. imunohistochemické vyšetrenie nukleárneho proliferačného proteínu *Ki 67*, 40-krát zväčšenie. So súhlasom prim. MUDr. Bohuša z Oddelenia patológie UNLP Košice.



V novembri 2021 pacient podstúpil neurochirurgický výkon – bola realizovaná exoneurolyza n. ulnaris v oblasti ramena s biopsiou, pričom perioperačne bol skonštatovaný infiltratívny proces nervu. V histologickom obraze išlo o solídne rastúci tumor s atypickými, tzv. malými modrými bunkami – small round blue cell tumor. Nádor mal vysoký proliferatívny index 90 %, nekrotické zmeny tvorili cca 20 % objemu novotvaru, mitotická aktivita predstavovala 6 figúr na 10 high power fields (6/10 HPF) s fokálnym opotrebovaním perineuria, infiltráciou perineurálneho tuku malígnym tkanivom a lymfovaskulárnu propagáciou malígneho novotvaru. Histopatológ nález záveroval ako epitelooidný malígný schwanóm G3, Ki 67: 90 % (**obrázok 7**).

V marci 2022 bolo realizované kontrolné MRI vyšetrenie ramena s nálezom tumorózneho fuziformného zhrubnutia n. ulnaris v rozsahu 16,5x16,5x135 mm nehomogénnej strednej intenzity signálu, v T2 hyposignálna a v T1 takmer izosignálna, nehomogénne hypersignálna tumorózna lézia v sekvencii s potlačením tuku. Postkontrastne bol zjavný ľahko nehomogénny enhancement medzi caput mediale a caput longum m. tricipitis brachii. Nález bol vo výraznej progresii v porovnaní s októbrom 2021.

V apríli 2022 pacient podstúpil resekciu nervu, v máji 2022 doresekovanie proximálnej časti n. ulnaris a dvoch priľahlých lymfatických uzlín. Následne mal realizovaný rozšírený chirurgický výkon pre pozitívny proximálny resekčný okraj s konštatovaním radikálnej resekcie tumoru. V opakovanej resekcii bol histologický nález malígneho novotvaru, v lymfatických uzlinách a priľahlom tukovom tkanive neboli prítomné malígne zmeny. V máji 2022 pacient absolvoval onkologické vyšetrenie s odporúčaním CT stagingu za účelom vylúčenia vzdialenej diseminácie a absolvovania následnej adjuvantnej onkoterapie. CT staging bol realizovaný v júni 2022 s nálezom veľmi subtílnych hypodenznej ložiskovej lézie heparu, málo podozrivej z MTS postihnutia, prítomné boli však multiplicitné uzlinové MTS v lymfatických uzlinách pravej axilly. Kvôli tomuto nálezu onkológ indikoval resekciu MTS a následnú RAT pravej axilly. V júni 2022 bolo realizované celotelové PET CT vyšetrenie s prítomnosťou pooperačných zmien s ľahko zvýšenou metabolickou aktivitou v rámci reparačných zmien, odhalená bola pravostranná axilárna lymfadenopatia s vysokou metabolickou aktivitou charakteru uzlinových MTS. Navyše bol potvrdený väčší sklerotický hypermetabolický areál v os sacrum na úrovni S1 a podobný diskretný areál v úrovni S2 charakteru kostných MTS ložísk. Bolo prítomné drobné hypermetabolické sklerotické ložisko v lopate ľavej bedrovej kosti charakteru MTS. Z aspektu týchto nálezov onkológ indikoval 5 cyklov kombinovanej chemoterapie ifosfamidom a antracyklínom s následnou rádioterapiou na kostné MTS. V súčasnosti je pacient v starostlivosti onkológa a užíva

intravenózný cyklus dakarbazínom + monoklonálnu protilátku denosumab so stacionárnym neurologickým deficitom a redukcíou rozsahu kostných metastáz.

Diskusia

Práca prezentuje kazuistiku pacienta s obrazom progredujúcej lézie nervus ulnaris vpravo. Vzhľadom na klinickú progresiu napriek FRO liečbe bol hospitalizovaný na neurologickom oddelení za účelom diferenciálnej diagnostiky. Po realizácii potrebných vyšetrení bol diagnostikovaný tumorózny proces v oblasti nervus ulnaris približne v strednej časti ramena. Histologickým vyšetrením bol zistený malígný epitelooidný schwanóm. Vzhľadom na histologický nález bola indikovaná a realizovaná resekcia nervu, následné doresekovanie s extirpáciou viacerých lymfatických uzlín a nakoniec ešte rozšírený chirurgický výkon pre nález malígnych resekčných okrajov. Napriek konštatovaniu radikálnej resekcie tumoru boli celotelovým PET CT vyšetrením potvrdené uzlinové a vzdialené kostné MTS s potrebou opakovanej chemoterapie a rádioterapie so zatiaľ priaznivým efektom.

Záver

Práca prináša komplexný pohľad na klasifikáciu, diagnostiku, histologický obraz, prognózu a prehľad terapeutických modalít pri agresívnych malígnych procesoch vychádzajúcich z obalov periférnych nervov. Podrobne charakterizuje jednotlivé typy malígnych schwanómov, ich histologické a imunohistochemické rozdiely, rozdiely v klinickom obraze, biologickom správaní, manažmente a prognóze. V druhej časti článku rozoberá kazuistiku pacienta s malígnym epidermoidným schwanómom v oblasti pravého ramena, ktorý vychádzal z nervus ulnaris a spôsoboval intenzívne neuropatické bolesti a funkčnú poruchu v inervačnej oblasti postihnutého nervu. V tejto časti je podrobne rozobraný diagnostický postup a terapeutické intervencie. Keďže ide o zriedkavo sa vyskytujúce ochorenie periférnych nervov s často závažnými následkami na funkciu postihnutých nervov a nezriedka aj celkové prežívanie pacientov, je dôležité myslieť v diferenciálnej diagnostike progredujúcich mononeuropatií periférnych nervov aj na túto eventualitu. Treba si uvedomiť, že výsledky terapie u MPNSTs sú nepredvídateľné a je dôležitá opatrná komunikácia s pacientom a jeho príbuznými ohľadom prognózy.

Vyhlásenie o bezkonfliktosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ladislav Gurčík PhD.
Neurologické oddelenie Nemocnice Agel Levoča a.s.
Probstnerova cesta 2, 054 01 Levoča
e-mail: lacigur@yahoo.com

Literatúra

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Soft Tissue and Bone Tumours*; International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, France, 2020; ISBN 978-92-832-4502-5.
2. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspective. *Pathologica* 2021; 113(2): 70-84.
3. Magro G, Broggi G, Angelico G et al. Practical approach to histological diagnosis of peripheral nerve sheath tumors: an update. *Diagnostics* 2022; 12: 1-39.
4. Knight S, Knight T, Santiago T et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors – a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis and multidisciplinary management. *Children* 2022; 9(1): 38
5. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB et al. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1324-1334.
6. Tap WD, Demetri G, Barnette P et al. Phase II Study of Ganitumab, a Fully Human Anti-Type-1 Insulin-like Growth Factor Receptor Antibody, in Patients with Metastatic Ewing Family Tumors or Desmoplastic Small Round Cell Tumors. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol* 2012; 30: 1849-1856.
7. Anderson PM, Bielack SS, Gorlick RG et al. A Phase II Study of Clinical Activity of SCH 717454 (Robatumumab) in Patients with Relapsed Osteosarcoma and Ewing Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1761-1770.

8. Albert CM, Davis JL, Federman N, Casanova M, Laetsch TW. TRK Fusion Cancers in Children: A Clinical Review and Recommendations for Screening. *J Clin Oncol* 2018; 37: 513-524. doi: 10.1200/JCO.18.00573. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Bergoug M, Doudeau M, Godin F, Mosrin C, Vallée B, Bénédicti H. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells* 2020; 9: 2365. doi: 10.3390/cells9112365. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. De Raedt T, Beert E, Pasmant E et al. PRC2 Loss Amplifies Ras-Driven Transcription and Confers Sensitivity to BRD4-Based Therapies. *Nature* 2014; 514: 247-251. doi: 10.1038/nature13561. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Prudner BC, Ball T, Rathore R, Hirbe AC. Diagnosis and Management of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: Current Practice and Future Perspectives. *Neuro-Oncol Adv* 2020; 2: i40-i49. doi: 10.1093/noonj/vdz047. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. *Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors*, 7th ed.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2020.
13. Meshkhes AW, Duhaileb MA, Amr SS. Malignant peripheral nerve sheath tumor with extensive osteosarcomatous and chondrosarcomatous differentiation: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2016; 25: 188-191. [CrossRef]
14. Mentzel T, Katenkamp D. Intraneural angiosarcoma and angiosarcoma arising in benign and malignant peripheral nerve sheath tumours: Clinicopathological and immunohistochemical analysis of four cases. *Histopathology* 1999; 35: 114-120. [CrossRef]
15. Thway K, Hamarneh W, Miah AB, Fisher C. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor with Rhabdomyosarcomatous and Glandular Elements: Rare Epithelial Differentiation in a Triton Tumor. *Int J Surg Pathol* 2015; 23: 377-383. [CrossRef]
16. Bernthal NM, Putnam A, Jones KB, Viskochil D, Randall RL. The effect of surgical margins on outcomes for low grade MPNSTs and atypical neurofibroma. *J Surg Oncol* 2014; 110: 813-816. [CrossRef]
17. Wakeman KM, Zhang QS, Bandhlish A, Cranmer LD, Ricciotti RW, Mantilla JG. Fédération Nationale Des Centres de Lutte Contre Le Cancer (FNCLCC) Grading, Margin Status and Tumor Location Associate With Survival Outcomes in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Am J Clin Oncol* 2022; 45: 28-35. [CrossRef]
18. Kao E, Mantilla JG. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). *PathologyOutlines.com website*. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuempnst.html>. Accessed March 23rd, 2023.
19. Rodriguez, FJ, Folpe AL, Giannini C, Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: Diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 813-816.
20. Laskin WB, Weiss SW, Bratthauer GL. Epithelioid variant of malignant peripheral nerve sheath tumor (malignant epithelioid schwannoma). *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 1136-1145. [CrossRef]
21. Luzar B, Shanesmith R, Ramakrishnan R, Fisher C, Calonje E. Cutaneous epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumour: A clinicopathological analysis of 11 cases. *Histopathology* 2016; 68: 286-296. [CrossRef]
22. Dey B, Srinivas BH, Badhe B, Nachiappa Ganesh R, Gochhait D, Toi PC, Jinkala S. Malignant Epithelioid Soft Tissue Tumours- A Pathologist's Perspective with Review of Literature. *Cureus* 2020; 12: e12263. [CrossRef]
23. Schaefer IM, Dong F, Garcia EP, Fletcher CDM, Jo VY. Recurrent SMARCB1 Inactivation in Epithelioid Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Am J Surg Pathol* 2019; 43: 835-843. [CrossRef]
24. Hirose T, Scheithauer BW, Sano T. Perineurial malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of seven cases. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22: 1368-1378. [CrossRef]
25. Alexiev BA, Chou PM, Jennings LJ. Pathology of Melanotic Schwannoma. *Arch Pathol LabMed*. 2018; 142: 1517-1523. [CrossRef]
26. Killeen RM, Davy CL, Bauserman SC. Melanocytic schwannoma. *Cancer* 1988; 62: 174-183. [CrossRef]
27. Torres-Mora J, Dry S, Li X, Binder S, Amin M, Folpe AL. Malignant melanotic schwannian tumor: A clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling study of 40 cases, with a proposal for the reclassification of "melanotic schwannoma". *Am J Surg Pathol*. 2014; 38: 94-105. [CrossRef]
28. Carney JA. Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 206-222. [CrossRef]
29. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer; New York, USA: 2002. Purposes and Principles of Staging; pp. 3-8. [Google Scholar]
30. Higham CS, Steinberg SM, Dombi E, Perry A et al. SARC006: Phase II Trial of Chemotherapy in Sporadic and Neurofibromatosis Type 1 Associated Chemotherapy-Naive Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Sarcoma* 2017; 2017: 8685638. doi: 10.1155/2017/8685638. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, Broto JM et al. Histotype-Tailored Neoadjuvant Chemotherapy versus Standard Chemotherapy in Patients with High-Risk Soft-Tissue Sarcomas (ISG-ST5 1001): An International, Open-Label, Randomised, Controlled, Phase 3, Multicentre Trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 812-822. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30334-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Hirbe AC, Cosper PF, Dahiya S, Van Tine BA. Neoadjuvant Ifosfamide and Epirubicin in the Treatment of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Sarcoma* 2017; 2017: 3761292. doi: 10.1155/2017/3761292. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P, Ferrari S, Martin Broto J et al. Short, Full-Dose Adjuvant Chemotherapy (CT) in High-Risk Adult Soft Tissue Sarcomas (STS): Long-Term Follow-up of a Randomized Clinical Trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016; 27: 2283-2288. doi: 10.1093/annonc/mdw430. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Chou D, Bilsky MH, Luzzati A, Fisher CG et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors of the Spine: Results of Surgical Management from a Multicenter Study. *J Neurosurg Spine* 2017; 26: 291-298. doi: 10.3171/2016.8.SPINE151548. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A Systematic Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Adjuvant Chemotherapy for Localized Resectable Soft-Tissue Sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573-581. doi: 10.1002/cncr.23592. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Sharif S, Ferner R, Birch JM, Gillespie JE et al. Second Primary Tumors in Neurofibromatosis 1 Patients Treated for Optic Glioma: Substantial Risks After Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2570-2575. doi: 10.1200/JCO.2005.03.8349. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Kahn J, Gillespie A, Tsokos M, Ondos J et al. Radiation Therapy in Management of Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Front Oncol* 2014; 4: 324. doi: 10.3389/fonc.2014.00324. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Anderson PM, Bielack SS, Gorlick RG, Skubitz K et al. A Phase II Study of Clinical Activity of SCH 717454 (Robatumumab) in Patients with Relapsed Osteosarcoma and Ewing Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1761-1770. doi: 10.1002/psc.26087. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Cai Z, Tang X, Liang H. Prognosis and risk factors for malignant peripheral nerve sheath tumor: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 2020; 18(257): 2-12.