



## OSMI SIMPOZIJUM GINEKOLOŠKE ONKOLOGIJE-webinar





## **Akreditacija ZSS;A-1-108/20; 02.03.2020**

### **Kordinatori edukacionog tima i naučni odbor**

*Prof dr Aljoša Mandić*

*Prof dr Srđan Đurđević*

*Prof dr Vladimir Pažin*

*Prof dr Vesna Kesic*

### **PREDAVAČI**

1. Prof dr Srđan Đurđević, Novi Sad, Srbija
2. Prof dr Aljoša Mandić, Sr Kamenica, Srbija
3. Prof dr Vladimir Pažin, Beograd, Srbija
4. Prof dr Vesna Kesic, Beograd, Srbija
5. Prof. dr Goran Dimitrov, Skoplje Makedonija, ESGO
6. Prof dr Marina Kos, Zagreb, Hrvatska
7. Prof dr Špela Smrkolj, Ljubljana, Slovenija
8. Doc.dr Dražan Butorac, Zagreb, Hrvatska, ESGO
9. Asis dr sci med dr Aleksandar Tomašević, Beograd, Srbija
10. Prof dr Vladimir Petrović, Novi Sad, Srbija
11. Prof dr Radomir Živadinović, Niš, Srbija
12. Doc dr Joško Zekan, Zagreb, Hrvatska
13. Doc. Dr Katarina Jeremić Stefanović, Beograd, Srbija
14. Prim dr sci med dr Igor Plješa, Zemun, Srbija
15. Dr sci med dr Ana Krivokuća, Beograd, Srbija
16. Prim. Dr sci med dr Marijana Milović-Kovačević, Beograd, Srbija
17. Doc dr Predrag Vukomanović, Niš, Srbija



## PROGRAM

**I SESIJA: Moderator:** Prof dr A Mandic, Prof dr M Kos

**11:00-11:15** HPV testiranje nakon tretmana prekanceroznih lezija na grliću materice *Prof dr G. Dimitrov, Makedonija, ESGO*

**11:15-11:30** HPV Vakcinacija - standard savremene primarne prevencije ili treba još dokaza ? Prof dr V Petrović, Srbija

**11:30-11:45** Problemi i teškoće u interpretaciji biopsije PVU- patološki osvrt- mesto imunohistohemije; *Prof dr M. Kos, Hrvatska*

**11:45-12:00** Indikacije i vrste ekscizionih procedura -Krojenje ekscizije po tipu zone transformacije; Doc. dr D. Butorac, Hrvatska

**12:00-12:15 PAUZA-PROMOCIJA SPONZORA**

## PANEL

**12:15 - 13:00\_South East European HPV Forum Sesija –ON LINE**

**Moderatori:** Prof dr A. Mandić, *doc dr J Zekan*

**12:00-12:10** Prevencija cervikalnog karcinoma u Sloveniji- Prof dr Špela Smrkolj, Ljubljana Slovenija

**12:10-12:20** Prevencija cervikalnog karcinoma u Srbiji- Prof dr Radomir Živadinović, Srbija

**12:20-12:30** Prevencija cervikalnog karcinoma u Hrvatskoj- doc dr Joško Zekan, Hrvatska

**12:30-13:00 PANEL**

**13:00-13:30 PAUZA- PROMOCIJA SPONZORA**

**II SESIJA: Moderator:** Prof dr A Mandić, doc dr K Jeremić Stefanović

**13:30-13:45** Dijagnostički značaj različitih dijagnostičkih postupaka kod karcinoma endometrijuma (biopsija, kiretaža, histeroskopija ) *Prim dr sci med dr I. Plješa, Srbija*

**13:45-14:00** Mesto radioterapije u multidisciplinarnom lečenju visokorizičnog karcinoma endometrijuma *Asis dr sci med dr A.Tomašević, Srbija*

**14:00-14:15** Klinički značaj stratifikacije karcinoma endometrijuma prema genetskom profilu, doc dr K.Jeremić Stefanović, Srbija

**14:15-14:30** Uloga BRCA testiranja (somatsko/ germinativno) sa kliničkog aspekta; dr sci med dr A. Krivokuća, Srbija

**14:30 - 14:45 DISKUSIJA**

**14:45-15:00 PAUZA-PROMOCIJA SPONZORA**

**III SESIJA: Moderator:** Prof dr V Kesić, Prof dr V Pažin

**15:00-15:15** Uloga antiangiogenetske terapije u lečenju karcinoma grlića materice; doc dr P.Vukomanović /Prof dr A Mandić, Srbija

**15:15-15:30** PARP inhibitori u lečenju karcinoma jajnika; Prim. dr sci med dr M M Kovačević, Srbija

**15:30-15:45** Kliničko-hirurški aspekt različitih retroperitonealnih tumora male karlice; Prof dr S Đurđević, Srbija

**15:45-16:00** Onkofertilitet u Srbiji- mogućnosti i ograničenja; Prof dr V Kesić, Srbija

**16:00-16:15** Ne-epitelijalni tumori jajnika- ESMO preporuke; Prof dr V Pažin, Srbija

**16:15-16:30 DISKUSIJA**

**16:30-16:45 TAKE HOME MESSAGE**



## ABSTRAKT BOOK

**TITLE: HPV testing after treatment of precancerous lesions of the uterine cervix**

**AUTHOR: Prof dr Goran Dimitrov MD PhD, University Clinic of Obstetrics and Gynecology, Skopje, North Macedonia E-MAIL: gorandi@hotmail.com**

### САЖЕТАК ПРОГРАМА КОНТИНУИРАНЕ ЕДУКАЦИЈЕ

(максимално 500 речи )

Cytology-based cervical cancer screening programs have greatly reduced the large burden of invasive cervical cancer worldwide by detecting many premalignant lesions (cervical intraepithelial neoplasia grade 2 [CIN 2] or grade 3 [CIN 3]) before these lesions progressed to invasive diseases. Many women diagnosed with premalignant diseases are treated by local therapy including laser ablation, the loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and cone biopsies, and 5% to 15% of these women are diagnosed with CIN 2 or CIN 3 or cervical cancer (CIN 2+) again after treatment. Women who have been treated for CIN 2 or CIN 3 have 2.8 times higher risk of invasive cervical cancer for the subsequent 20 years compared with women who have not been treated. Therefore, it is of great importance to efficiently identify women at increased or decreased risk of developing residual or recurrent CIN 2+ after treatment.

Japan and most European countries perform cytology-based follow-up after treatment of high-grade CIN. By contrast, in the United States, co-testing of human papillomavirus (HPV) testing and cytology has been incorporated into the post treatment surveillance strategy as well as the primary screening program. The current guideline of American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) recommends co-testing of HPV testing and cytology at 12 and 24 months after treatment. However, this recommendation is not based on evidence from randomized controlled trials (RCTs). Although recent large scale RCTs have demonstrated that high-risk HPV testing, alone or in combination with cytology, can detect CIN 2+ more sensitively than cytology alone in the setting of primary screening, no RCT has been conducted for HPV testing during post treatment follow-up.

Post-treatment HPV persistence estimates varied widely and were influenced by patient age, HPV-type, detection method, treatment method, and minimum HPV post-treatment testing interval. Loop excision and conization appeared to outperform cryotherapy procedures in terms of their ability to clear HPV infection.

HPV persistence to be relatively shorter in duration: nearly 25% of women had a “persistent” HPV



infection at 6 months after treatment, and approximately 15% at 12 months post-treatment. HPV persistence estimates differed according to the treatment method employed. Both loop excision and conization appeared to be associated with a relatively higher clearance (i.e., lower persistence) of HPV infections as compared to cryotherapy. Routine HPV testing after treatment of CIN 2–3 is recommended for early detection of disease recurrence or progression.

## Reference

1. Molloy M, Comer R, Rogers P, Dowling M, Meskell P, Asbury K, Leary M. High risk HPV testing following treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Ir J Med Sci*. 2016 Nov;185(4):895-900. Epub 2015 Dec 21.
2. Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T, Yoshikawa H. *J Gynecol Oncol*. 2016 Jan;27(1):e3. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e3. Epub 2015 Oct 8. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis.
3. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. *Gynecol Oncol*. 2012 May; 125(2):500-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.015. Epub 2012 Jan 18. Review. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis.
4. Hansen J, Waibel J, Timme S, Gitsch G, Bossart M, Oehler MK, Klar M. *J Low Genit Tract Dis*. 2017 Oct;21(4):289-293. doi: 10.1097/LGT.0000000000000348. Validity Parameters of the Human Papillomavirus Detection Test Hybrid Capture 2 With and Without Cytology After Laser Destruction and Large Loop Excision of the Transformation Zone Treatment of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Lesions
5. Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, McKinney DA, Brown M, Poole C, Willame C, Smith JS. *Int J Cancer*. 2017 Jul 1;141(1):8-23. doi: 10.1002/ijc.30623. Epub 2017 Feb 27. Review. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review.





**Naslov rada:** HPV imunizacija- standard savremen primene ili nam treba još dokaza

**Prof.dr Vladimir Petrović, specijalista epidemiolog**

Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad, Srbija

[vladimir.petrovic@izjzv.org.rs](mailto:vladimir.petrovic@izjzv.org.rs)

**Uvod:** Harald zur Hausen, nemački virusolog, koji se bavio proučavanjem onkovirusa objavio je 1976 godine hipotezu da je HPV (humani papiloma virus) glavni uzročnik nastanka karcinoma grlića materice i donjeg genitalnog trakta. Kasnije je otkrio genom HPV 16 i HPV 18 u ćelijama raka grlića materice. Dobio je Nobelovu nagradu 2008. za ovo otkriće. Internacionalna agencija za istraživanje karcinoma (IARC) je humani papiloma virus definisala kao karcinogeni agens. Uvođenjem imunizacije kompletiran je skup preventivnih mera uz skrining i mere rehabilitacije, koje se primenjuju u borbi protiv karcinoma grlića materice i nekih drugih genitalnih karcinoma

**Cilj:** Ovaj rad ima za cilj da analizira i prikazuje naučne dokaze u korist uvođenja imunizacije kao mere prevencije u Srbiji.

**Metod:** U ovom radu je korišćen deskriptivni epidemiološki metod. Analizirani su rezultati obezbeđeni kliničkim ispitivanjima i praćenjem promena epidemiološke situacije u zemljama koje su uvele HPV vakcinu u redovan kalendar pre više od 10 godina (Australija, Danska, SAD, Finska).

**Rezultati:** Obradene su studije koje su se bavile uticajem vakcinacije na kretanje incidencije i prevalencije infekcije uzrokovanih HPV, genitalnih bradavica, prekanceroznih cervikalnih lezija, kao i prvi rezultati o uticaju vakcinacije na pojavu karcinoma grlića materice u grupi vakcinisanih. Rezultati ispitivanja sprovedenih u Danskoj (1,2) ukazuju na smanjenje prevalencije genitalnih bradavica u kohortama vakcinisanih, četiri godina nakon uvođenja vakcinacije, kao i smanjenje rizika pojave cervikalnih lezija kod vakcinisanih. Slični nalazi po pitanju genitalnih bradavica i infekcija uzrokovanih HPV registrovani su u Australiji (3). U SAD je registrovan niži procenjen broj obolelih sa cervikalnim lezijama visokog stepena u 2016 u poređenju sa 2008 godinom, kod vakcinisanih žena uzrasta do 24 godine, za razliku od starijih žena gde iste nisu registrovane, a čak je registrovan porast broja obolelih žena uzrasta 40-64 godine. Isto tako smanjen je broj žena sa cervikalnim lezijama uzrokovanih HPV tipovima sadržanim u vakcini (4). Prvi dokaz uticaja vakcinacije na smanjenje broja obolelih od invazivnih karcinoma povezanih sa HPV obezbeđen je u Finskoj i objavljen prošle godine (5).

**Zaključak:** Rezultati ukazuju na postojanje jasnih dokaza da HPV imunizacija dovodi do smanjenja obolevanja od svih pormećaja koje uzrokuju HPV, a posebno ohrabruju prvi rezultati o uticaju na invazivne karcinome. Posebno je uvesti imunizaciju u Srbiju i obezbediti visok obuhvat



**Reference:**

1. Baandrup L et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis.* 2013;40:130–135,
2. Baldur-Felskov et al. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia--nationwide follow-up of young Danish women.*J Natl Cancer Inst.* 2014. doi:10.1093/jnci/djt460
3. .Tabrizi SN et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program*J Infect Dis.* 2012;206:1645–165
4. McClung et Al. Estimated Number of Cases of High-Grade Cervical Lesions Diagnosed Among Women — United States, 2008 and 2016*MMWR.*2019.
5. Luostarinen et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int. J. Cancer:* 142, 2186-2187 (2018)

## Problemi i teškoće u interpretaciji biopsije PVU- patološki osvrt- mjesto imunohistokemije

**Kos Marina** <sup>1,2</sup>

1 Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

2 Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska

Imunohistokemijske metode analize prilikom patohistološke interpretacije nalaza malih biopsija vrata maternice su dokazivanje ekspresije p16 i Ki-67. Protein p16 spada u skupinu INK4 inhibitora o ciklinu ovisne kinaze (CDK), s ulogom usporavanja mitotskog ciklusa putem inaktivacije CDK koja fosforilira retinoblastomski protein pRB. Visokorizični HPV stvara vlastiti protein E7 koji funkcionalno inaktivira pRb pa dolazi do pretjerane ekspresije p16, što se može otkriti imunohistokemijski. Pretjerana ekspresija p16 se ne otkriva u normalnim stanicama cervikalnog epitela, a stupanj ekspresije povezan je sa stupnjem intraepitelne skvamozne lezije (SIL). Neka istraživanja potvrdila su veliku razliku među patolozima prilikom postavljanja dijagnoze CIN-a 2 i 3 na malim biopsijama i konusima cerviksa obojenima hemalaun-eozinom i onima analiziranim pomoću imunohistokemijskog dokazivanja pretjerane ekspresije p16. Pri tome je dokazivanjem p16 senzitivnost povećana, a lažno negativni nalazi smanjeni na polovicu. American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) u suradnji s College of American Pathologists (CAP) objavili su smjernice za standardizaciju s HPV-om povezanih promjena donjeg genitalnog sustava u žena i muškaraca (Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization – LAST project). U svojim smjernicama ove dvije organizacije zajednički preporučuje imunohistokemijsku analizu na p16 u slučajevima potrebe razlikovanja skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja (high grade SIL – HSIL) od benignih stanja koja ove lezije morfološki oponašaju (nezrela pločasta ili tranziciocelularna metaplazija, atrofija, reparatorne promjene, tangencijalni prerez malog uzorka); u slučaju sumnje na HSIL na osnovi nalaza H-E obojene biopsije; kad postoji razilaženje mišljenja patologa o tome je li skvamozna intraepitelna lezija niskog ili visokog stupnja i kad je kolposkopski nalaz jako sumnjiv na HSIL, a nalaz biopsije je LSIL ili benigna promjena. Da bi se nalaz smatrao pozitivnim na p16, imunohistokemijski nalaz mora pokazivati tzv. blok pozitivitet, odnosno jezgri, citoplazmatski ili kombinirani pozitivitet u cijeloj debljini epitela. p16 se može koristiti kao surogat marker kod prisutnosti visoko rizičnog HPV-a i u endocervikalnom glandularnom epitelu, jer dijagnozu endocervikalnog adenokarcinoma in situ (AIS) u malim biopsijama ili uzorcima kiretaže može biti teško postaviti zbog prisutnosti reaktivnih promjena, tubarne metaplazije i manjih fragmenata proliferativnog endometralnog epitela, koji su česti morfološki imitatori. Ki-67 je nuklearni protein potreban za staničnu proliferaciju, izražen u ranoj G1 fazi, a doseže vrhunac ekspresije u S i M fazi ciklusa. Ki-67, marker proliferacijske aktivnosti, je pozitivan u bazalnim/parabazalnim stanicama normalnog pločastog epitela. Njegov je najveći značaj u razlikovanju između HSIL i benignih promjena koje ih morfološki oponašaju i pri tumačenju kauteriziranih resekcijskih rubova. Povećana proliferacijska aktivnost se može pojaviti kod reaktivnih i upalnih stanja, što predstavlja mogući dijagnostički problem. Kod promjena žljezdanog epitela, Ki-67 je najčešće povećan kod AIS-a u usporedbi s benignim promjenama. Prema preporukama LAST projekta analizu na Ki-67 ne treba rutinski dodavati analizi na p16, ali može pomoći kad se na osnovi reakcije na p16 ne može zaključiti o stupnju promjene.





#### Reference

1. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D et al. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 2010; 133:395-406.
2. Reuschenbach M, Wentzensen N, Dijkstra MG et al. p16INK4a immunohistochemistry in cervical biopsy specimens: A systematic review and meta-analysis of the interobserver agreement. *Am J Clin Pathol.* 2014;142:767-72.
3. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32:76–115.
4. Singh C, Manivel JC, Truskinovsky AM, et al. Variability of pathologists' utilization of p16 and Ki-67 immunostaining in the diagnosis of cervical biopsies in routine pathology practice and its impact on the frequencies of cervical intraepithelial neoplasia diagnoses and cytohistologic correlations. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:76–87.
5. Buza N, Hui P. Immunohistochemistry in Gynecologic Pathology: An Example-Based Practical Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141:1052-71.



## Indikacije i vrste ekscizionih procedura

### -Krojenje ekscizije po tipu zone transformacije

- **doc.prim.dr.sc. Drazan Butorac,**

Specijalist ginekologije i opstetricije. Subspecijalist ginekološke onkologije

Naslovni docent Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci i Hrvatskog katoličkog sveučilišta

Predsjednik Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ

Pročelnik Zavoda za opću i onkološku onkologiju Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC Sestre milosrdnice

- **Ivana Stojanović, dr. med.**

Specijalizant ginekologije i opstetricije

U Parizu Rene Cartier 1970. godine je počeo koristiti četverouglaste električne omče radi izrezivanja traka sa transformacijske zone vrata maternice u dijagnostičke i terapijske svrhe. Tehniku je nadalje popularizirao i nadogrudio Prendiville nazivajući je Large Loop Excision Transformation Zone (LLETZ), dok se u Ujedinjenim Američkim Državama ova metoda naziva Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP).

Postoje dvije osnovne grupe pristupa liječenja premalignih promjena na vratu maternice. Prvu skupinu čine destruktivne metode kojima se uništava tkivo do dubine za koju se pretpostavlja da je dostatna za potpuno uništenje epitela i žljezdane promjene na vratu maternice:

- krioterapija
- laservaporizacija
- elektrokauterizacija

Važan nedostatak ovih metoda jest izostanak patohistološke potvrde dijagnoze.

Drugim pristupom izrezuje se kolposkopom vidljive promjene:

- dijatermijskom omčom (LLETZ)
- hladnim nožem
- laser konizacijom

Valjkasti oblik vrata maternice sa centralno postavljenom zonom transformacije pretpostavlja izrezivanje promjene u obliku konusa. Na ovaj način se može uspješno odstraniti vanjski (egzocervikalni) dio te unutrašnji (endocervikalni) dio, što uključuje višeslojni pločasti i žljezdani epitel odnosno cijelu zonu transformacije.

Izbor metode ovisi o opremljenosti i stavu u zdravstvenoj ustanovi, te stavu i iskustvu operatera. O istim karakteristikama u dobrom dijelu ovisi i uspješnost metode. Kolposkopskim pregledom utvrđuje se tip lezije u odnosu na cervikalni kanal, a time i tip urezivanja konusa.

Jedna od primarnih manjkavosti ovih tehnika jest mogućnost nepotrebno prekomjernog odstranjenja tkiva vrata maternice (overtreatment), pogotovo kod promjena koje zahvaćaju površinu egzocerviksa u nepravilnom obliku.

Korištenjem različitih veličina omči ili oblika za LLETZ ovaj mogući nedostatak se može dobrim dijelom izbjeći. Na taj način se kolposkopski vidljiva lezija i transformacijska zona u cijelosti odstranjuje uz najmanje moguće odstranjenje zdravog tkiva. Izborom različitih veličina omči, rez ne ide u dubinu vrata maternice, već se lezije otklanja najčešće na dubini od nekih 8-10 mm.



U KBC“ Sestre milosrdnice“ u ovom slučaju čini se LLETZ zahvat sa dvije različite omče. Prvi akt izrezivanja jod negativnog područja ili pod kontrolom kolposkopa se čini „plitkom –širom“ omčom, a drugi akt izrezivanja „uskom – dubljom“ omčom kojom se odstranjuje tkivo uz cervikalni kanal, tj. žljezdana komponenta konusa.

Ipak, tek nakon histološke analize tkiva biti će poznato je li lezija odstranjena u cijelosti, a u mnogim slučajevima tek na kontrolnom citološkom, kolposkopskom pa i mogućem ponovljenom patohistološkom kontrolnom pregledu.

Jedan od kriterija za uspješnost zahvata jest postojanje pozitivnosti rubova na histološki dokazanu leziju. Kod konizacije hladnim nožem ona je oko 14.3% , a kod LLETZ 52.6%. LLETZ zahvat je rizičan faktor za pozitivne rubove preparata kod bolesnica starijih od 45 godina. Ovdje je vrijedno istaknuti da postoje tri vrste ruba konusa.

- Vanjski –egzocervikalni
- Lateralni
- Unutarnji –endocervikalni

U skupini od 694 pacijentica operiranih u KBC Sestre milosrdnice od 2012-2018. godine kojima je učinjena LLETZ konizacija sa pozitivnim rubovima, 85 % rubova bilo je pozitivno na unutarnjem tj endocervikalnom rubu. Kako se svim LLETZ konizacijama u istom aktu učini i endocervikalna kiretaža ostatnog cervikalnog kanala, ovaj veliki broj pozitivnih rubova se može relativizirati sa postojećim 78% negativnih nalaza ove grupe pacijentica.

Kod promjena koje zahvaćaju veliku površinu porcije LLETZ tehnikom se koristimo na način da promjenu odstranjujemo u više LLETZ aktova . Na taj način iz 2 ili više rezova učinimo exciziju cijele transformacijske zone. Zatim uskom omčom, ako se radi kolposkopskim pregledom klasificiranoj TIP II ili TIP III leziji užom omčom učinimo odstranjenje endocervikalne komponente. Ovaj način nužno rezultira pozitivnim rubovima u patohistološkom nalazu.

U našoj ustanovi se svim pacijenticama 6 mjeseci po zahvatu učini bris na humani papiloma virus( HPV) radi određivanja načina i učestalosti kontrola. Ukoliko je Papa test uredan uz negativni HPV bris pacijentica se kontrolira redovitim probirom, uz preporuku cijepjenja deveterovalentnim cjepivom.

1. Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. Clin Obstet Gynecol. 1995 Sep;38(3):622-39.
2. Borbolla Foster A, Symonds I. A comparative study of efficacy and outcomes of large loop excision of the transformation zone procedure performed under general anaesthesia versus local anaesthesia. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012 Apr;52(2):128-32.
3. Jordan SM, Chase DM, Watanabe T, Osann K, Monk BJ, Rutgers JK ,High pathologic misdiagnosis of cervical adenocarcinoma in situ. Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(5):446-9.
4. Arbyn M et al: Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis, BMJ. 2008;337:a1284
5. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, Petry KU, Leeson S, Bergeron C, Nieminen P, Gondry J, Reich O, Moss EL Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2017 Dec;18(12):1665-1679.



## CERVICAL CANCER PREVENTION STRATEGY IN SLOVENIA

**Prof. Špela Smrkolj, MD, PhD<sup>1\*</sup>, Urška Ivanuš, MD<sup>2</sup>, prof. Maja Primic Žakelj, MD, PhD<sup>2</sup>**

1- University Medical Centre Ljubljana, Division of Gynecology, Slajmerjeva 3, SI-1000 Ljubljana, Slovenia

\*- Corresponding author

2- Epidemiology and Cancer Registry, Institute of Oncology Ljubljana, Zaloska cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenia

E-mail: spsmrkolj@gmail.com

### **Introduction:**

Cervical cancer, the second most common cancer in women, develops through well-defined precursor lesions with potential to progress to invasive disease if not properly detected and eradicated. In Slovenia National cervical cancer screening programme ZORA (NP ZORA), which is organised, population-based, nationwide screening programme was launched in 2003. Before that, two pilot programmes were implemented in two Slovenian regions in 1998 and 2001. Before the implementation of organised screening, the opportunistic screening was available to Slovenian women since the 1960's.

### **Cervical cancer prevention strategy in Slovenia:**

In NP ZORA all female residents of the Republic of Slovenia aged from 20 to 64 may request an appointment for screening from their personal gynaecologist once every three years (+/- 3 months) without an invitation or referral. If a woman does not attend the examination on time, she is invited by her personal gynaecologist; if a woman does not respond, she is invited again. If the central screening registry ZORA does not record a Pap smear in four years, she is invited to an examination by the registry with central invitation; if she does not respond, she is invited again. Women finally determined as non-responsive are those who reply in writing that they do not want to attend for screening, and those who did not respond to two consecutive invitations from the screening registry. A woman loses the status of nonrespondent if a new smear is registered, or when she expresses her wish to attend for screening.

Programme providers are gynaecological teams at the primary, secondary and tertiary levels; cytopathology and histopathology laboratories; HPV triage test laboratories; regional offices of the National Institute of Public Health and the ZORA programme and registry department at the Institute of Oncology Ljubljana.

One of the most important conditions to be fulfilled for the effective operation of screening programmes is a good coverage of the target population by the screening test (coverage). Coverage represents a proportion of women with at least one smear among all the women in the target population (residents of Republic of Slovenia aged 20-64 years). The targeted three-year coverage is 70 %. If we compare Slovenian results with countries with well organised screening programmes from abroad which have a five-year screening interval, such as Finland and the United Kingdom, the five-year



coverage in Slovenia is above 80%, which places Slovenia among the countries with the highest coverage in Europe.

The most important achievement of the ZORA programme is undoubtedly the desired reduction in the incidence of cervical cancer; from the introduction of the programme in 2003 until 2015, the incidence fell by almost 50%. In 2003 crude incidence rate was 20,7 and age standardised (world standard) 15,3 per 100.000 women, in 2015 these rates were 11,1 and 7,4 per 100.000 women. Praise goes to the gynaecological teams who regularly invite women to their screening exams, which certainly contributes to a good coverage which is one of the key factors for the success. Women that do not respond to invitations (non-responders) are mostly older (50–64 years old) and some of them don't have a selected gynaecologist. Although this group of women is smaller, more than half of all new cases of cancer are diagnosed within it, and the number has even grown in recent years. Other countries are developing different ways to include non-responders in screening programmes – either by special invitations or by offering them self-sampling at home. Slovenia follows these examples and in 2014 Institute of Oncology, the responsible institution for NP ZORA, has started a self-sampling pilot project in two Slovenian regions, aimed at increasing the examination rate in this group of women.

#### **Conclusions:**

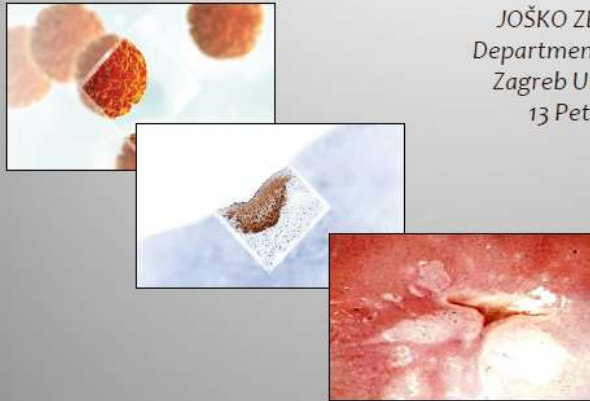
In Slovenia National cervical cancer screening programme ZORA (NP ZORA) was launched in 2003. Slovenian women well received NP ZORA and more than 70% of them regularly attend examinations. The most important achievement of the ZORA programme is undoubtedly the desired reduction in the incidence of cervical cancer; from the introduction of the programme in 2003 until 2015, the incidence fell by almost 50%.

#### **Reference**

1. Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening. In: Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T, McKee M. Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of RS, 2008.
2. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana [cited 2018 Oct 20]. Available from: <http://www.slora.si>.
3. Primic Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. Radiology and Oncology 2006;40,S143–8.
4. European Cervical Cancer Screening Network [cited 2018 Oct 20]. Available from: <http://www.cancernetwork.de/>.
5. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.



## CERVICAL CANCER PREVENTION IN CROATIA



JOŠKO ZEKAN, NINA KOSI BIJEIĆ  
Department of Gynecologic Oncology  
Zagreb University Hospital Centre  
13 Petrova, Zagreb, Croatia

EIGHTH SYMPOSIUM OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY, NOVI SAD 2021.  
webinar

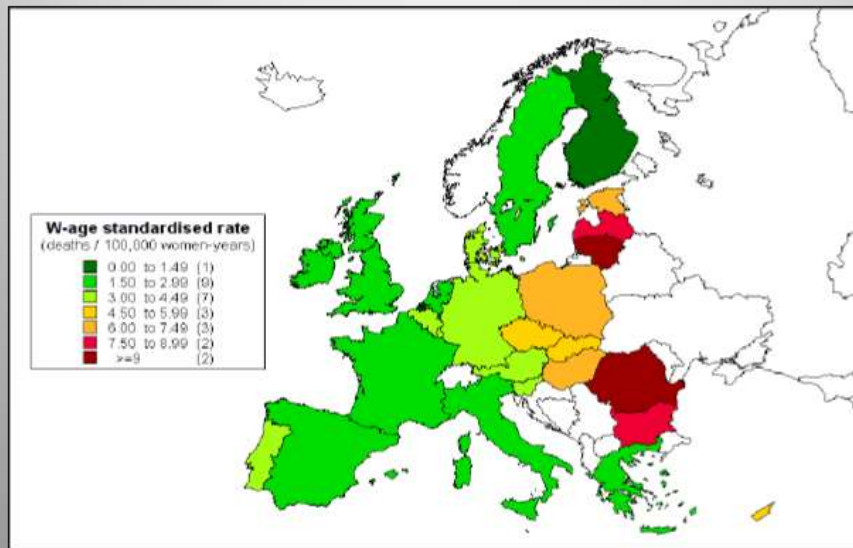
## CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAMS

1968 Wilson and Jungner: *PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE*, defined a set of criteria

1993 the first edition of the *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*, designated the principles for organized, population-based screening

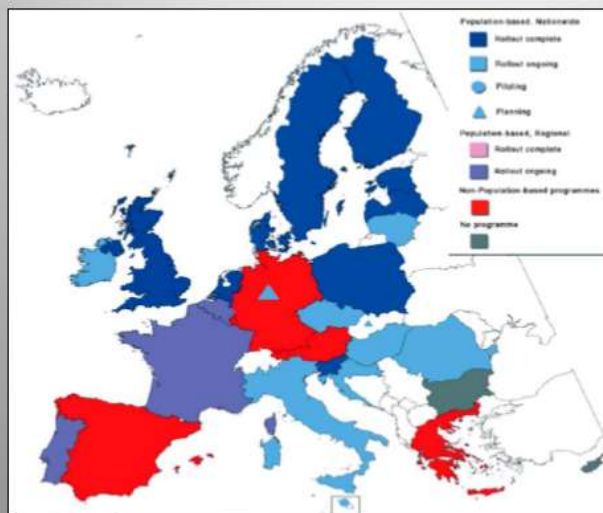
2015 the supplements of the second edition of the *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening* emphasize the importance of the implementation of an organized, population-based cervical cancer screening program with a *call/recall* invitation system in order to take full advantage of the benefits of screening and discuss the key aspects of this type of organization in considerably increased detail. Such a program should have a *national/regional team* that directs the implementation of guidelines, rules and procedures.

EFFECT OF ORGANISED CERVICAL CANCER SCREENING ON CERVICAL CANCER MORTALITY IN THE EUROPEAN UNION



Arbyn M et al. Ann Oncol 2007.

CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAMMES IN THE EUROPEAN UNION MEMBER STATES



Basu P et al. Status of implementation and organization of cervical cancer screening in the European Union Member States. Int J Cancer 2018.

Implementation status and the estimated target population for cervical cancer screening in the European Union – comparison between the second screening report (2016) and the first screening report (2007)

	Cervical cancer screening (target age 30–59 years)					
	Population-based programme				Non-population based programme or no programme	TOTAL
	Rollout completed	Rollout ongoing	Piloting	Planning		
Number of Member States in 2016	9	10	1	2	6	28
Number of Member States in 2007	7	5	2	3	10	27
Estimated target populations in 2016	34.7 M (32.5%)	24.1 M (22.7%)	0.02 M (0.0%)	18.2 M (17.1%)	29.5 M (27.7%)	106.5 M (100%)
Estimated target populations in 2007	24.1 M (22.7%)	21.9 M (20.6%)	5.3 M (5.0%)	3.2 M (3.0%)	51.7 M (48.7%)	106.2 M (100%)

### CERVICAL CANCER SCREENING IN CROATIA

NATIONALLY ORGANISED, LOCALLY CO-ORDINATED

Year of initiation: December 2012

Year of cessation: January 2016

Mode of invitation: PERSONAL INVITATION

Target population: 1200 000

Age group/years/: 25-64

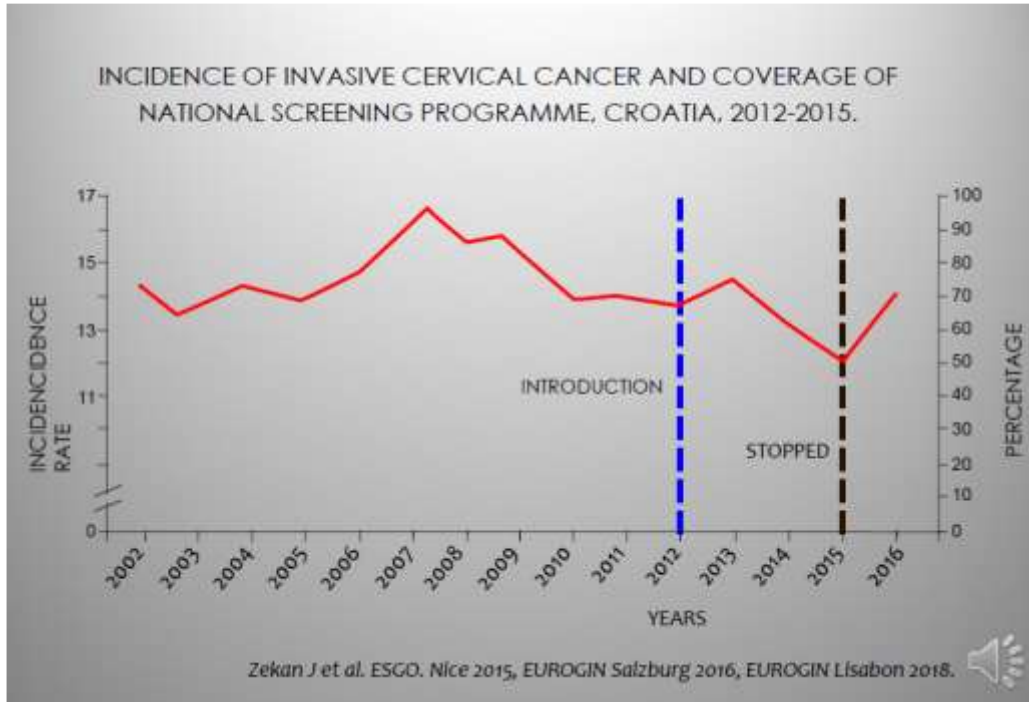
Screening interval: 3 years

Screening test: Conventional Pap Smear

Screening coverage 2015: 29.8%

Results: reductions in incidence (18.2%) and mortality (12.5%)

HPV testing has not become part of the cervical screening programme.



Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus  
WHO Director-General



Cervical cancer is *one of the most preventable and treatable forms of cancer as long as it is prevented with HPV vaccination, detected early, and managed effectively*. Prevention and early treatment are *highly cost-effective*. Worldwide however, cervical cancer remains one of the gravest threats to women's lives, and globally, *one woman dies of cervical cancer every two minutes*. This suffering is unacceptable, and cannot continue. In recognition of this, WHO Director-General, Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus today made a *global call for action* towards the elimination of cervical cancer.

FRONT-LINE

CERVICAL CANCER / CAN WE DO BETTER?



THE REFRAMED PARADIGM OF  
CERVICAL CANCER PREVENTION



- Routine introduction of human papillomavirus (HPV) vaccine
- CC screening is most effective where it is undertaken within an organized programme
- Extension and simplification of existing screening programs in the vaccinated population using HPV-based technology

**A1** **E65**  
The Future  
NEXT EXIT →



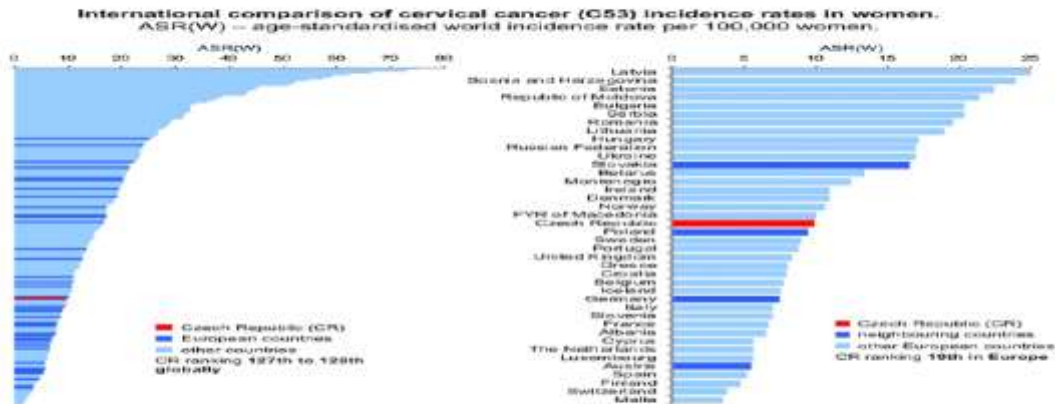
Koliko je u Srbiji bezbedna  
konvencionalna citologija u  
skriningu cervikalnog karcinoma ?

Prof dr R. Živadinović



GLOBOKAN 2018

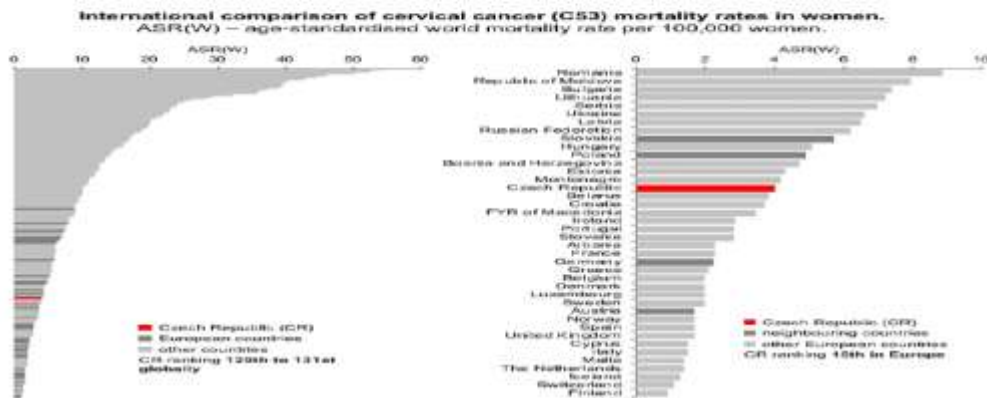
Na 6 mestu incidenca > od 17,5 (20,3 Centralna Srbija 18,1 ,  
Zaječar 41,7 ,Bor34,5)



Earley J, Brink M, Lam F, Colombet M, Meng L, Shrivastava M, Znaor A, Soergemotaram L, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed on 4 October 2018.



Po mortalitetu na 5 mestu , mortalitet > 5,8 (7,0  
Centralna Srbija 6,1 )



Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soergomataran J, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iacr.fr/en>. Accessed on: 4 October 2019.



## Šta smo do sada postigli ?

- 2002 je Srbija po incidenci karcinoma grlića materice bila prva u Evropi (27 na 100000 )
- 2008 je incidenca cervikalnog karcinoma iznosila 20 , 9 na 100000
- 2018 sa incidencom 17 , 5 smo na 6 mestu
- Stigli smo do nekog platoa ispod koga sa sadašnjom strategijom ne možemo
- Danas sa oko 1300 novoobolelih i oko 450 umrlih rak grlića materice je četvrti vodeći uzrok oboljevanja i peti uzrok umiranja od raka u populaciji žena



## Moguća ograničenja u daljem napretku skrininga

- Ne postojanje organizovanog sveobuhvatnog nacionalnog skrininga iza koga stoji država i institucije
- Ograničenja od starnе same konvencionalne citologije kao metode na kojoj se bazira skrining u Srbiji

## Skrining u Srbiji

- prvi program za skrining raka grlića materice u našoj zemlji je donet još 2008. godine
- zbog brojnih problema u organizaciji njegovo uvođenje je počelo tek 5 godina kasnije i to samo u 18 domova zdravlja
- radi se o oportunom skriningu koji se bazira na konvencionalnoj citologiji
- krajem 2014. godine Ministarstvo je formiralo novu Republičku stručnu komisiju za uvođenje skrininga za rak dojke, grlića materice i kolorektima

## Plan organizacije



- Pozivanje se vrši pismenim putem uz prateće obrazloženje o značaju skrininga, terminu i telefonu DZ (informatorni liflet) žena **od 25. – 64. godine** života. Prema popisu stanovništva u toj starosnoj grupi ima **2.074.095 žena** (kao baza podataka evidencija o prebivalištu MUP-a). Ciklus skrininga traje **3 godine**. Obuhvat ciljne populacije za jednu godinu **700000** žena. Teži se optimumu obuhvata od najmanje **75% - 550000 godišnje**.

U Srbiji će biti formirano **15 centralizovanih laboratorija**. Grad Beograd će imati 3 centralizovane laboratorije (GAK Narodni Front, KCS IGA, KBC Zemun). Svaka laboratorija u Beogradu bi trebalo godišnje da pregleda najmanje **55000** briseva za prvo čitanje (dnevno 220- 240) i oko 10000 za superviziju. Gledano na standarde rada, svaka laboratorija bi za ovakav obim posla trebalo da ima oko **4 – 5 citoskrinera sa punim radnim vremenom i jednog do 2 supervizora**.

### Mapa šematskog prikaza plana organizacije centralizovanih laboratorija na teritoriji republike Srbija





## Šta očekujemo od skrininga ?



- celokupnu teritorijalnu pokrivenost , dobru informacionu povezanost , centralizovano očitavanje nalaza i poštovanje jedinstvenih standarda , u organizaciji skrininga
- skrining kao nacionalni skrining iza koga stoji država i institucije a ne projekti nevladinih organizacija i EU
- skrining kao neprekidan proces koji će se nastavljati i ponavljati u trogodišnjim ciklusima

## Šta bi bio očekivani izhod organizovanog skrininga ?



- Obuhvatiti 75% ciljne populacije programom ranog otkrivanja raka grlića materice tokom tri godine od početka programa
- Smanjiti incidencu invazivnog raka grlića materice za 50% u starosnoj grupi od 25. – 64. godine za 8 godina od početka programa
- Smanjiti mortalitet od invazivnog raka grlića materice za 80% u starosnoj grupi 25. – 70. godine za 13 godina od početka programa





## DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ RAZLIČITIH POSTUPAKA KOD KARCINOMA ENDOMETRIJUMA (biopsija, kiretaža, histeroskopija)

*Prim dr sci med Igor Plješa*

VIII SIMPOZIJUM GINEKOLOŠKE ONKOLOGIJE webinar  
09.04.2021.

## KRVARENJE

- NEUREDNA KRVARENJA
- POSTMENOPAUZALNA
- PERIMENOPAUZALNA
- HIPERPLAZIJE ENDOMETRIJUMA
- ŽENE SA RIZIKOM (godine, diabetes mellitus, nuliparitet, rasa)

- EKSPLOLATIVNA KIRETAŽA
- BIOPSIJA ENDOMETRIJUMA
- HISTEROSKOPIJA

- ULTRAZVUK

## DILATACIJA I KIRETAŽA



- Standardna procedura, dugo vremena zlatni standard
- Bol, potencijalne perforacije, intrauterine infekcije, laceracije grlića, neophodnost anestezije, hospitalizacija, cena
- "slepa" metoda

## ENDOMETRIJALNA BIOPSIJA

- Aspiracione metode
- Pipele
- Tao četkice / SAP- 1 / Li četkice

## ASPIRACIONE METODE



- 1934 Bela Lorincz
- Sigurne, jednostavne I pouzdane
- Vabra aspirator
  - 24cm dužina, dijametra 3mm, unutrašnji zakrivljeni deo 1.5x16mm
  - plastični kontejner za uzorke
  - nakon insercije se uključuje pumpa
  - uzima se uzorak aspiracijom
  - ponavlja se procedura





## ASPIRACIONE METODE



- 93% uzorka je adekvatno
- U grupi asimptomatskih žena 88.7% specifičnost, 88.2% senzitivnost, 2% lažno negativni rezultati
- Ograničenja: cena, "podseća" na prekid trudnoće, manja količina uzorka, bolnost, potencijalno otežana aplikacija
- U upotrebi su i: Accurette, Isaacs sell sampler i neki drugi ali bez dovoljno validnih podataka



## PIPELLE



- 1984. Cornier
- Najispitivaniji instrument za biopsiju (Eddowes et al, 1990; Dijkhuizen et al, 2000; Sanam and Majid, 2015)
- Upotrebljava se bez dilatacije cervikalnog kanala, ambulantno bez neprijatnosti (Lacclair et al, 2011)
- Adekvatnost uzork u odnosu na kiretažu je 98%:100%
- Kraće trajanje procedure (Rauf et al, 2014)
- Stopa detekcije promena je 91 - 99.6% (Fakher et al, 2008)
- Prihvatljivija od strane operatora

## PIPELLE



- **Senzitivnost**
  - 100% hiperplazija endometrijuma, maligne promene endometrijuma, proliferativni i sekretorni endometrijum
  - 88.9% endometritis (Abdelazim et al, 2012)
- **Ograničenja**
  - uzorkuje se manji deo endometrijuma (Batool et al, 1994)
  - u uzorkovanju fokalnih lezija (Kazandi et al, 2012)
  - skuplja metoda (Rauf et al, 2014)

## TAO BRUSH



- 1993 prihvaćena od strane FDA (Tao, 1997)
- Adekvatnost uzorka je 89.9-100%  
Tačnost dijagnoze 91.0-96.0%  
Senzitivnost 95.5% (Wu et al 2000,2003;Maksam et al 1997;DelPrimo et al 2001;Williams et al 2008)
- **Ograničenja**
  - neuspešna insercija kod 22% nullipara i 8% pluripara
  - teško razlikovanje hyperplasiae simplex I hormonskih poremećaja endometrijuma
  - otežana dijagnostika endometrijalnih polipa
  - skuplja metoda od pipella (Wu et al 2000, Williams et al 2008)





## HISTEROSKOPIJA



- Omogućava bolju i potpunu vizualizaciju kavuma uterusa
- Prema Garuti i sar. (2001)
  - Senzitivnost 94.2%
  - Specifičnost 88.8%
  - NPV 96.3%
  - PPV 83.1%
- Veća preciznost kod postmenopauzalnih žena i u otkrivanju maligniteta u odnosu na ostalu patologiju
- Smatra se da uz biopsiju endometrijuma može da zameni kiretažu kao "zlatni standard"

## HISTEROSKOPIJA



- **KONTROVERZA** - da li upotreba medija i povećan intrauterusni pritisak dovode do širenja malignih ćelija u peritonealnu šupljinu i potencijalno loš uticaj na stadiranje i prognozu u slučajevima karcinoma endometrijuma
- Prema FIGO pozitivna peritonealna citologija ne utiče na stadiranje karcinoma endometrijuma (Pecorelli et al 2009)
- Ipak FIGO i dalje preporučuje uzimanje uzorka zbog mogućih zajedničkih uticaja sa drugim faktorima rizika u ranim stadijumima karcinoma
- Sve ostaje nerazjašnjeno jer još uvek ne postoje sistematski članci i meta-analize o ovoj temi (Xu et al 2020)



## ULTRAZVUK

- Najmanje invazivan metod
- Merenje debljine endometrijuma se pokazalo kao najbolji metod za isključenje dijagnoze karcinoma endometrijuma sa stopom lažno negativnih rezultata 4% kada se za cutoff vrednost uzme <5mm  
(Taber et al 2002, Smith-Bindman et al 1998)
- Meta analiza Smith-Bindman i saradnika iz 1998 je zaključeno da bi sa cutoff vrednošću >5mm dijagnostikovali 96% slučajeva karcinoma endometrijuma sa lažno pozitivnom stopom 34%

## ULTRAZVUK

- Konsenzus radiologa, patologa i ginekologa onkologa je zaključio da se u slučaju debljine endometrijuma <5mm može smatrati da ne postoji karcinom endometrijuma (Goldstein et al 2001)
- Za debljinu endometrijuma >5mm neophodno je uraditi neku od metoda uzorkovanja (DeKroon 2003)
- Definitivna dijagnoza i odluka o načinu lečenja se ipak donosi histopatološkim pregledom



## **Mesto radioterapije u multidisciplinarnom lečenju visokorizičnog karcinoma endometrijuma**

**Asis dr sci med dr A.Tomašević, IORS, Srbija**

Prema najnovijim podacima Registra za rak za centralnu Srbiju, karcinom tela materice je činio 5,7% od svih malignih tumora kod žena, sa incidencijom od 26.3 i mortalitetom od 6.6 na 100.000 stanovnika, na godišnjem nivou (1).

Endometrijalni karcinom se najčešće dijagnostikuje u ranom stadijumu bolesti (80% u I stadijumu), sa petogodišnjim preživljavanjem od preko 95%. Iako se najčešće dijagnostikuje u ranim stadijumima, različite histopatološke forme bolesti imaju značajnu ulogu u prognozi bolesti i izboru adekvatnog terapijskog pristupa.

Hirurgija predstavlja primarni pristup u lečenju karcinoma tela materice. I pored standardizacije hirurškog pristupa, i dalje aktuelno pitanje predstavljaju indikacije za sprovođenje, kao i preporučeni obim limfonodektomije. Kim et al. su analizom podataka od blizu 17.000 pacijentkinja, pokazali da je adekvatna limfonodektomija (odstranjeno 10 ili više limfatika) povezana sa ograničenim uticajem na preživljavanje kod pacijentkinja sa nisko-rizičnim endometrijalnim karcinomom, ali i sa poboljšanim preživljavanjem u grupi pacijentkinja sa endometrijalnim karcinomom srednjeg/visokog rizika (2).

Pored značaja radioterapije (RT) u radikalnom tretmanu inicijalno inoperabilnog endometrijalnog karcinoma, kao i palijativne uloge zračne terapije najčešće u antidolorozne i hemostatske svrhe, primena adjuvantne, postoperativne RT i dalje predstavlja temu ispitivanja. Pozitivan efekat RT u ovoj grupi pacijentkinja je neretko kompromitovan pojavom postiradijacione toksičnosti, kao posledica kombinovanja dva modaliteta lečenja, što može značajno smanjiti kvalitet života i pored postignute kompletne remisije bolesti. Sa ciljem postizanja koncenzusa o indikacijama za adjuvantnu RT sproveden je niz velikih studija (PORTEC-1, PORTEC-2, PORTEC-3, GOG99, ASTEC/EN5), sa



redefinisanjem grupa rizika i preciznim preporukama za dijagnostikovanje i lečenje, i indikacija za adjuvantni RT tretman (3, 4).

Istraživanja sprovedena prethodnih godina ukazuju na nespornan benefit primene adjuvantne radioterapije u smislu postizanja bolje loko-regionalne kontrole bolesti, ali takođe i bez pokazanog uticaja na ukupno preživljavanje, naročito u visoko-rizičnoj grupi, koju prema stadijumu bolesti i patohistološkim karakteristikama čini 15-20% svih pacijentkinja sa endometrijalnim karcinomom. Grupu visokog rizika karcinoma endometrijuma čine endometroidni karcinom stadijuma I, histološkog gradusa 3 sa dubokom invazijom miometrijuma, stadijum II i III bolesti, kao i grupa ne-endometroidnih karcinoma (serozni, serozno-papilarni, clear cell). Obzirom da u ovoj grupi i pored sprovedene adjuvantne radioterapije, postoji visok rizik od udaljenog relapsa bolesti, u okviru PORTEC 3 studije sprovedeno je ispitivanje značaja kombinovanog hemio-radioterapijskog pristupa u lečenju. Nakon 660 uključenih pacijentkinja i prosečnog vremena praćenja od 72.6 meseci, pokazano je statistički značajno bolje 5-godišnje preživljavanje, 5-godišnji failure-free interval, odsustvo statistički značajne razlike u smislu loko-regionalne pelvične kontrole bolesti, razvoju gradus 3 postterapijske toksičnosti, a statistički značanije većom učestalosti gradus 2 postterapijske toksičnosti, te razvojem senzorne neuropatije gradus 2 ili više, u grupi grupi kombinovanog hemio-radioterapijskog u odnosu na grupu lečenu samo adjuvantnom radioterapijom (5).

Tehnološkim napredak u RT omogućio je sprovođenje naprednih načina planiranja i upotrebe radioterapijskih tehnika, kako u transkutanoj RT (IMRT, VMAT/RapidArc, SRT), tako i u oblasti brahiterapije (image-guided CT/MRI bazirano brahiterapijsko planiranje). Ovim kompleksnim tehnikama je omogućena znatno veća preciznost i kontrola isporuke terapijske doze na ciljno tkivo, uz istovremeno bolju poštedu ugroženih organa od rizika, smanjenjem volumena tkiva obuhvaćenog terapijskom dozom, čime je smanjena i učestalost postiradijacionih komplikacija uz održavanje već postojeće visoke stope preživljavanja.





#### Reference:

1. Institute of Public Health of Serbia; Department for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Cancer incidence and mortality in Serbia 2015. Serbia. 2017.
2. Kim HS, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(5):405-12.
3. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jurgensliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer.* 2018;119(9):1067-74.
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16-41.
5. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1273-85.





*Personalized medicine*

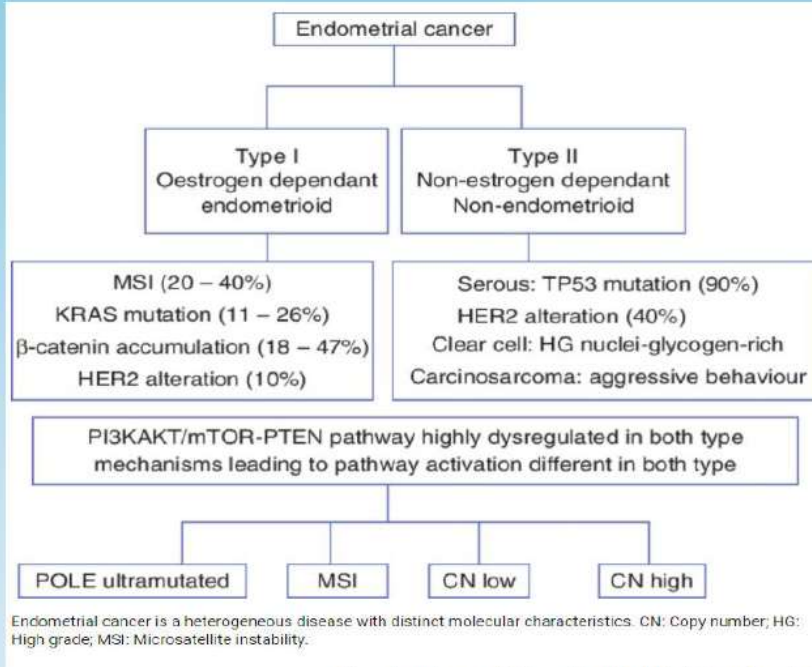


**Clinical significance of endometrial cancer stratification according to genetic profile**

*Associate prof Katarina Stefanović  
Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia  
School of Medicine, University of Belgrade*

**VIII SYMPOSIUM OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY – WEBINAR  
Novi Sad 4.april 2021**





Recent and current Phase II clinical trials in endometrial cancer: Review of the state of art

April 2014 - *Expert Opinion on Investigational Drugs* 23(6)  
DOI: 10.1517/13543784.2014.907272  
Source - PubMed

*Well known markers*

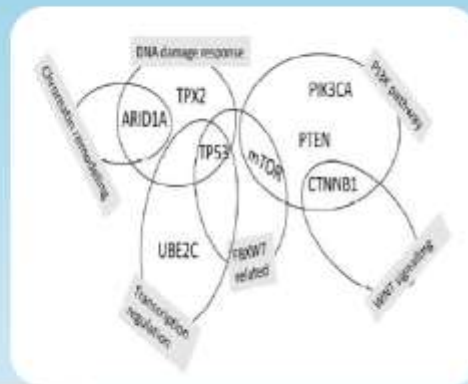
- ❑ **Loss of tumore supresore gene** - testing prognostic markers.
- ❑ Individual biomarkers, such as the loss of **nuclear hormone (ER/PR) expression, TP53mutation, PI3K/AKT/mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway disruptions, changes in Wnt-signaling or LICAM (cell adhaesion molecule L1) expression** have previously been reported in association with endometrial cancer.
- ❑ Other commonly mutated genes in **type I tumours include FGFR2, ARID1A, CTNNB1 (mutation of beta catenin), PIK3CA, PIK3R1 and KRAS.**
- ❑ **Microsatellite instability (MSI)** is found in approximately one-third of type I tumours, but is infrequent in type II tumours.

**TP53, PIK3CA and PPP2R1A mutations** are frequent in type II tumours.

**Functional grouping of candidate genes for potential risk stratification in early endometrial cancer**

➤The major pathways carcinogenesis in endometrial carcinoma:

- PI3K/Akt/mTOR,**
- MAPK,**
- WNT,**
- FBXW7 signaling**



**HHS Public Access**  
 Author manuscript  
 Published in final edited form as:  
 Clinical Actionability of Molecular Targets in Endometrial Cancer  
 Mary E. Han (1,2,3,4), Stephen W. Boyd<sup>1</sup>  
 1. Cancer Genetics and Computational Genomics Branch, National Cancer Institute Research  
 Biologic, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892-1099

- ▶ Although prognosis remains good for patients with early-stage disease, for those with recurrent or more advanced disease, the response rates to conventional chemotherapy are low and clinical outcomes are extremely poor.
- ▶ It is imperative to identify those patients most at risk of recurrence at the time of diagnosis to order to tailor adjuvant chemotherapy and radiation appropriately.
- ▶ The inadequacy of current risk stratification systems has fostered development of a field of research focused on precision medicine and evaluating endometrial cancers' genomic features in order to better predict the biological behavior of an individual's disease and risk-stratify according to those genomic features; ultimately, with the **GOAL TO IMPROVE TREATMENT DECISIONS AND CLINICAL OUTCOMES**

### Personalized medicine

#### Endometrial cancer findings emerge from genome sequencing study- genomic analysis of endometrial cancer

▶ Investigators from **The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network**

▶ **identified molecular profiles in endometrial cancer**  
 ▶ may make risk assessment easier by analyzing the genomes of nearly 400 endometrial tumors, combination of whole genome sequencing, exome sequencing, microsatellite instability (MSI) assays, and copy number analysis technologies and found patterns in the genetic data that enabled them to classify endometrial cancers into **four novel sub-types:**

1. **POLE ultramutated,**
2. **microsatellite instability hypermutated,**
3. **copy number-low,**
4. **copy number-high**

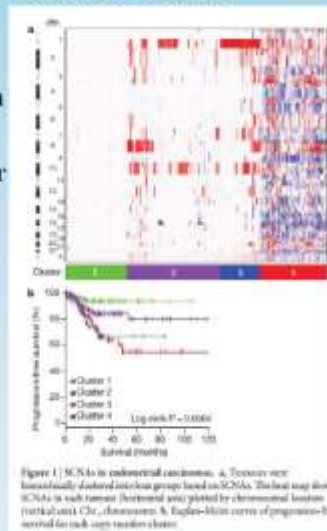
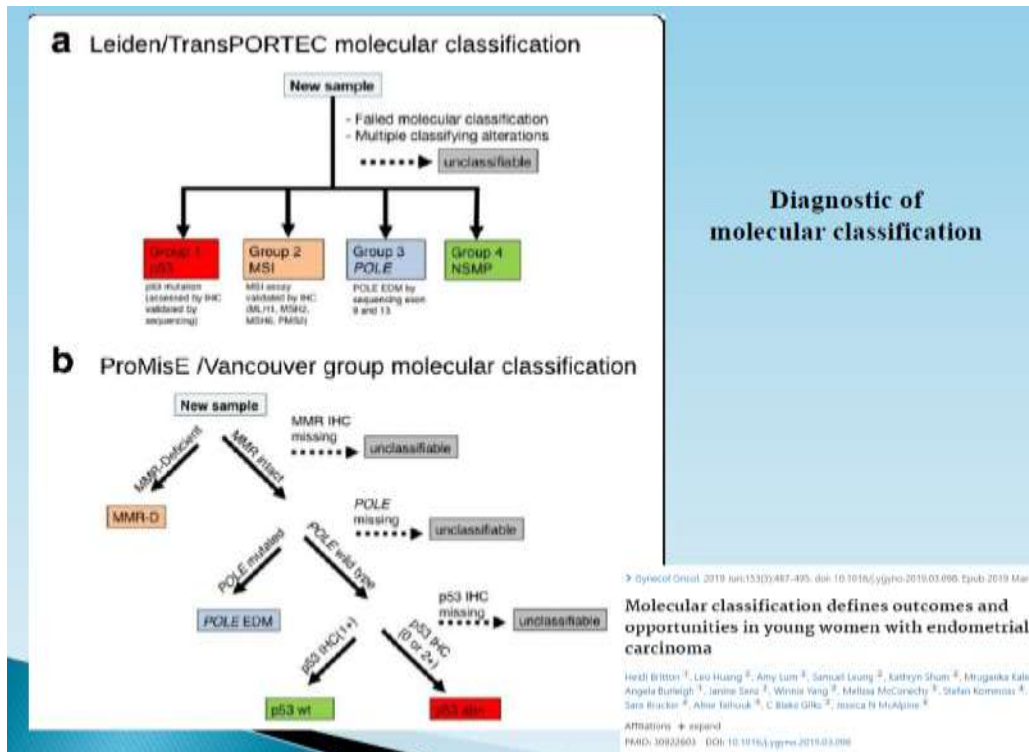


Figure 1 | MSI in endometrial carcinomas. a, TCGGA microsatellite instability analysis across chromosomes. The heat map shows MSIs in each tumour (horizontal axis) plotted by chromosomal location (vertical axis). Chr., chromosome; X, X-chromosome; Y, Y-chromosome. b, Kaplan-Meier curves of progression-free survival for each copy number cluster.

▶ *The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrate genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature*  
 DOI:10.1038/nature12114





## POLE ultramutated

- POLE encodes the **catalytic subunit of DNA polymerase epsilon**, which has a proofreading exonuclease domain responsible for maintaining fidelity during DNA replication with **V411L** and **P286R** being the **most common mutations**.
- The vast majority of **POLE ultramutated tumors presented at an early stage (stage I)**. They account for **6% low grade** and **17% high grade endometrial carcinomas**
- **POLE-mutant endometrial cancers have been shown to have excellent survival outcomes, even among high-grade tumors.**
- Also these cancers cause upregulation of immune checkpoint molecules, **such as PD-1 and PDL1**, which act as **negative regulators of effector T cells**, and thus, allow tumors to escape the immune response.

## POLE ultramutated

- ▶ As **high-grade endometrial cancers** are generally:
  - difficult to classify reliably based on histology alone,
  - higher risk for recurrence based on the presence of 'high risk' features
    - tumor grade,
    - deep myometrial invasion,
    - lymphovascular space invasion (LVSI),
    - age
  - Often receive adjuvant therapy
- ▶ Genomic classification based on POLE could potentially improve objectivity, and identify a subgroup of patients who, despite high-grade histologic factors, may have a relatively indolent course and not require additional chemotherapy or radiation

## The microsatellite instability (MSI) group

- ▶ Accounts for approximately 30% of endometrial cancers
- ▶ It is typified by a microsatellite unstable phenotype that arises from defects in postreplicative DNA mismatch repair (MMR) system.
- ▶ Minority of these tumors are caused by somatic or germline mutations in the MMR genes, the latter being diagnostic for Lynch syndrome.
- ▶ Histologically, these tumors are **mostly endometrioid (29% low grade and 54% high grade)**; however, nonendometrioid subtypes have been described such as clear cell and mixed endometrioid/clear cell carcinomas.
- ▶ The presence of high mutation load, along with the rich immune microenvironment, **make these tumors interesting potential candidates for immune checkpoint inhibitors such as anti-PD-L1 therapy**.



## The microsatellite instability (MSI) group

- ▶ Also MSI tumors were found to have both **mutations in PTEN** and as well as accumulation of mutations within the pathway including **PIK3CA, PIK3R1, and KRAS**.
- ▶ Multiple clinical trials have attempted to use **novel therapies to target the PI3K/AKT/mTOR- PTEN pathway**.
- ▶ **Temsirolimus, the mTOR inhibitor**, for now has not been shown to be beneficial in recurrent or metastatic endometrial cancer in patients with **PTEN or KRAS** mutations, but future studies are needed.
- ▶ **The pathway mutations associated with MSI tumors remain attractive therapeutic targets and additional studies are ongoing to find potential effective therapy.**

## COPY-NUMBER LOW/MICROSATELLITE STABLE

- ▶ **The majority of low grade endometrioid (60%), about 9% high grade endometrioid, 2% serous and 25% mixed** cancers from the TCGA analysis were noted to have low somatic copy number alterations and were thus grouped as copy-number low/MSS.
- ▶ These group have mutations in:  
**PTEN gene** and **PIK3CA** pathway,  
**ARID1A (involved in chromatin remodeling in cell cycle regulation)**,  
**Genes involved in Wnt-related integration site (Wnt) signaling. Wnt-signaling is mediated through CTNNB1, SOX 17, and KRAS**, with 82% of this subgroup noted to have abnormal activation of this pathway, likely leading to cellular proliferation and tumor progression.
- ▶ Currently, **targeted therapies** are being studied that **utilize mitogen-activated protein kinase (MEK) inhibitors**, which may have an effect in tumors with **aberrant KRAS**.

## COPY-NUMBER HIGH/'SEROUS-LIKE'

- Serous endometrial tumors and approximately 25% of **high-grade endometrioid** tumors were grouped into the copy-number high/'serous-like' subtype.
- These tumors were noted to have extensive somatic copy number alterations and: **often had TP53 mutations, MYC, ERBB2 (HER2), CCNE1**, which are **all involved in cell-cycle regulation** .
- **Prognosis for these patients was generally poor**
- **Significantly worse progression-free survival when compared to other subtypes**

Additional new marker **L1CAM** (L1 Cell Adhesion Molecule)

➤ **It belongs to the immunoglobulin family, induces expression of motility and invasion-associated genes;**  
 ➤ **in all histotypes and grades of endometrial cancer**

**>10% staining**

Extracellular signal regulated kinase (ERK) pathway

Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)

Wnt signaling

- **more aggressive**
- **non endometrioid tumor types**
- **lymphovascular space invasion**
- **advanced stage disease**
- **more distant relapses**

L1CAM positivity was a significant risk factor in otherwise early stage, low-grade endometrial cancers, with a 5-year disease-specific survival rate of 71% vs. 100% in L1CAM negative patients.

**This suggests that otherwise low risk endometrial cancers that are positive for L1CAM will likely require alternative adjuvant treatment and surveillance strategies**

Kommoss F, Kommoss F, Grevenkamp F, et al. L1CAM: amending the 'lowrisk' category in endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143:255–262.



## Clinical applications – preoperative and operative

- ▶ May dictate treatment in the preoperative setting (lymphadenectomy versus no lymphadenectomy).
- ▶ Molecular testing of tissue obtained through endometrial curetting or pipelle biopsy in the diagnostic, preoperative phase of patient care will soon be a reality.
- ▶ Information obtained from molecular characterization, such as p53 and POLE mutation status, MMR deficiency (dMMR) classification, and L1CAM expression will likely contribute to decisions regarding surgical approach and intraoperative management.
- ▶ Disease spread beyond the uterus is seldom seen in high-grade endometrial cancer harboring POLE mutations; thus, performing simple hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in these cases may become a topic of future research.
- ▶ In contrast, more aggressive surgery with lymph node assessment and omentectomy seems appropriate for women with p53-aberrant endometrial cancers.

GYNECOLOGIC CANCER: EDITED BY GOTTFRIED E. KONECNY

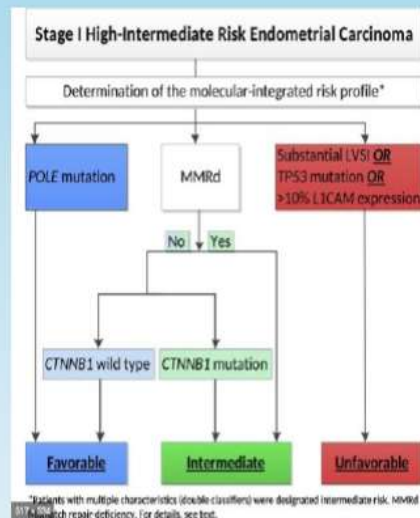
### Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications

Chang, Zenas<sup>1</sup>, Talukdar, Shobhana<sup>2</sup>, Mullany, Sally A.<sup>3</sup>, Winterhoff, Boris<sup>4,5</sup> **Author information** ©  
 Current Opinion in Obstetrics and Gynecology: February 2019 - Volume 31 - Issue 1 - p 24-30  
 doi: 10.1097/GCO.0000000000000058

## Clinical applications – adjuvant treatment

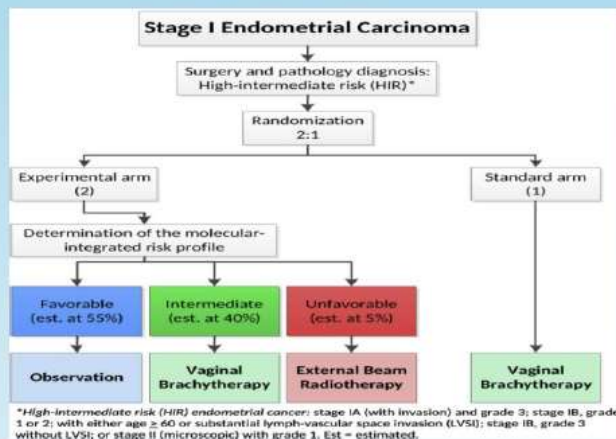
- ▶ An attempt to avoid overtreatment and select women for adjuvant treatment that will cause clinically relevant reduction in the recurrence risk.
- ▶ Comprehensive analysis of the PORTEC-1 and PORTEC-2 biobank helped to create an integrated clinicopathological and molecular risk profile that enabled stratification of the current high intermediate risk group of endometrial cancer into **three distinct groups (favorable, intermediate, or unfavorable)** with clearly separate clinical outcomes that can be used to guide decision making for adjuvant therapy.

*Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early stage endometrial cancer—combined analysis of the PORTEC cohorts. Clin Cancer Res 2016;22:4215–4224.*



## Clinical applications – adjuvant treatment

- ▶ PORTEC-4a will now prospectively evaluate the clinical utility of using this integrated clinicopathologic/molecular risk profile in the adjuvant treatment of high-intermediate risk endometrial cancer.



Worman RG, Bosse T, Nout RA, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol* 2018; 151:69–75.

## Clinical applications – in recurrent disease

- ▶ Analysis of the PORTEC-1 and PORTEC-2 cohort noted **fewer recurrences and a lower risk for cancer specific death for all POLE mutants**, although it did not reach statistical significance. Of note, **none of the patients with grade 3 POLE mutant tumors recurred**, compared with 30.9% of other grade 3 tumors within that cohort.
- ▶ These cancers cause upregulation of immune checkpoint molecules, such as PD-1 and PDL1 Food and Drug Administration (FDA) to approve Pembrolizumab for unresectable or metastatic dMMR tumors, which have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment.
- ▶ Patients with progressive metastatic disease of both MSI and POLE-mutant endometrial cancers treated with Nivolumab or Pembrolizumab showed a rapid response to treatment.



## Clinical applications – in fertility sparing treatment

### Risk for synchronous endometroides carcinoma ovary in 5 up to 29%

1. Even in macroscopic normal ovaries, the risk of occult ovarian tumour is about 1%.

*Gitch et al, 1995, Navvarian et al in 2009.*

2. Women who want fertility preservation prefer more conservative approaches. **The risk of disease progression during conservative management** of grade 1 endometrial carcinoma is as about 5–6%.
3. In conservative treatment **the risk of recurrence** remains a reality even for those with complete initial response in 25–40%.
4. In the patients with premalignant endometrial lesions search for diagnostic markers of **carcinogenesis risk** and conservative treatment opportunities
  - It is of off most importance to **carefully select the women** in whom fertility sparing treatment is oncologically safe and **tailor the treatment** according to their needs.

## Clinical applications – in fertility sparing treatment

- ▶ Subgroups of POLE-ultramutated tumors, p53 wild type/non-specific molecular profile (NSMP – copy number low) tumors and MMR-deficient tumors (some of MSI group) with specific low risk characteristics could potentially be considered as **low-risk** for advancement of disease and be possible candidates for fertility sparing management



- ▶ Lynch syndrome (MMR genes – also some of MSI group) - group of women that is also probably at **higher risk** of disease progression and development of synchronous cancer, and needs especially careful counseling about the possible benefits and risks before deciding for conservative approach
- ▶ Considering that 20–70% of women carrying a mutation in one of the **MMR genes** will develop endometrial cancer
- ▶ It has been shown that women carriers of pathological **MMR gene variants** (**MHL1**, **MSH2**, and **MSH6**) had a cumulative risk to develop additional ovarian cancer
- ▶ **CCND1** and **CTNNB1** status and **progesterone** and **estrogen receptor** expression will improve the predictive ability of these markers



## Clinical applications – in fertility sparing treatment

### Loss of tumore supresore gene - testing prognostic markers.

- ❖ PTEN (phosphatase and tensin homologue) mutations occur early in the neoplastic process of type I tumours and co-exist frequently with other mutations in the phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI(3)K)/AKT pathway.
- ❖ but PTEN seems not to be useful as predictive marker of response to the hormonal conservative treatment of EH and EC.

Antonio Travaglino et al. *PTEN as a predictive marker of response to conservative treatment in endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. A systematic review and meta-analysis.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Dec;231:104-110.

- ❖ MMR (DNA mismatch repair gene) loss is associated in lower expression of hormone receptors and absence reply on hormonal treatment.



Joint statement



### ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma

Nicole Concin,<sup>1,2</sup> Xavier Matias-Guiu,<sup>3,4</sup> Ignacia Vergote,<sup>5</sup> David Cibula,<sup>6</sup> Myrnesse Faza-Mirza,<sup>7</sup> Simone Sobiraj,<sup>8</sup> Jonathan Ledermann,<sup>9</sup> Trilling Besses,<sup>10</sup> Cyrus Ghossein,<sup>11</sup> Anna Fagotti,<sup>12</sup> Christina Fotopoulou,<sup>13</sup> Antonio Gonzalez Martin,<sup>14</sup> Sigurd Lee,<sup>15,16</sup> Domenica Lorusso,<sup>17</sup> Christian Marth,<sup>18</sup> Philippe Morice,<sup>19</sup> Barry A. Pickett,<sup>20</sup> Deborah C. Dorosoff,<sup>21</sup> Denis Ciulea,<sup>22</sup> Maria Rosaria Pasqualini,<sup>23</sup> Jalil Ghobadi,<sup>24</sup> Alma Sturdza,<sup>25</sup> Alexander Taylor,<sup>26</sup> Annelise Westermann,<sup>27</sup> Pauline Wirthner,<sup>28</sup> Nicoletta Colombo,<sup>29</sup> Françoise Planchamp,<sup>30</sup> Caron L. Graubert,<sup>31</sup>

Table 2 Definition of prognostic risk groups

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known <sup>†</sup>
Low	▶ Stage IA endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal	▶ Stage I-II <b>POLEmut</b> endometrioid carcinoma, no residual disease ▶ Stage IA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal
Intermediate	▶ Stage IB endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA endometrioid + high-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion	▶ Stage IB <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + high-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA <b>p53abn</b> and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-Intermediate	▶ Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage IB endometrioid high-grade‡ regardless of LVSI status ▶ Stage II	▶ Stage I <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage III <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma high-grade‡ regardless of LVSI status ▶ Stage II <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma
High	▶ Stage III-IVA with no residual disease ▶ Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease	▶ Stage III-IVA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma with no residual disease ▶ Stage I-IVA <b>p53abn</b> endometrioid carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease ▶ Stage I-IVA <b>NSMP/MMRd</b> serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced metastatic	▶ Stage III-IVA with residual disease ▶ Stage IVB	▶ Stage III-IVA with residual disease or any molecular type ▶ Stage IVB of any molecular type

<sup>†</sup>For stage III-IVA **POLEmut** endometrioid carcinoma and stage I-IVA **MMRd** or **NSMP** clear cell carcinoma with myometrial invasion, insufficient data are available to allocate these patients to a prognostic risk group in the molecular classification. Prospective registries are recommended.

<sup>‡</sup>See text on how to assign double classifiers (eg, patients with both **POLEmut** and **p53abn** should be managed as **POLEmut**).

<sup>‡</sup>According to the binary FIGO grading, grade 1 and grade 2 carcinomas are considered as low-grade and grade 3 carcinomas are considered as high-grade.

LVSI, lymphovascular space invasion; MMRd, mismatch repair deficient; NSMP, non-specific molecular profile; p53abn, p53 abnormal; **POLEmut**, polymerase-mutated.



Joint statement



### ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma

Nicola Ciarrocca<sup>1,2</sup>, Xavier Matias-Guisa<sup>3,4</sup>, Ignace Vergote<sup>5</sup>, David Cibula<sup>6</sup>, Merveer Pasha Mirza<sup>7</sup>, Simone Marzetti<sup>8</sup>, Jonathan Ledermann<sup>9</sup>, Tatyana Bosse<sup>10</sup>, Cyrus Changari<sup>11</sup>, Anna Fagotti<sup>12</sup>, Christina Fotopoulou<sup>13</sup>, Antonio Gonzalez Martin<sup>14</sup>, Sigurd Lax<sup>15,16</sup>, Dora Lorusso<sup>17</sup>, Christian Marth<sup>18</sup>, Philippe Morice<sup>19</sup>, Rami A. Nout<sup>20</sup>, Deshpande C'Donnell<sup>21</sup>, Denis Querlet<sup>22</sup>, Ica I. Hana Rosova Benoit<sup>23</sup>, Jelle Gohari<sup>24</sup>, Alina Gurdica<sup>25</sup>, Alexander Taylor<sup>26</sup>, Annette Westermann<sup>27</sup>, Pauline Wirtzinger<sup>28</sup>, Nicoletta Colombo<sup>29</sup>, Françoise Blanchamp<sup>30</sup>, Carsten L. Creutzberg<sup>31</sup>

#### Recommendations for molecular markers for endometrial carcinoma diagnosis and as determinants for treatment decisions

Included genetic profile

**Recommendations**

- ▶ Molecular classification is encouraged in all endometrial carcinomas, especially high-grade tumors (IV, B).
- ▶ POLE mutation analysis may be omitted in low-risk and intermediate-risk endometrial carcinoma with low-grade histology (IV, C).

Recommendations for Pre and Operative Workout	Not included for now
Recommendations for Early stage disease	Not included for now
Recommendations for advanced disease	Not included for now
Recommendations for recurrent disease	Not included for now

Joint statement



### ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma

Nicola Ciarrocca<sup>1,2</sup>, Xavier Matias-Guisa<sup>3,4</sup>, Ignace Vergote<sup>5</sup>, David Cibula<sup>6</sup>, Merveer Pasha Mirza<sup>7</sup>, Simone Marzetti<sup>8</sup>, Jonathan Ledermann<sup>9</sup>, Tatyana Bosse<sup>10</sup>, Cyrus Changari<sup>11</sup>, Anna Fagotti<sup>12</sup>, Christina Fotopoulou<sup>13</sup>, Antonio Gonzalez Martin<sup>14</sup>, Sigurd Lax<sup>15,16</sup>, Dora Lorusso<sup>17</sup>, Christian Marth<sup>18</sup>, Philippe Morice<sup>19</sup>, Rami A. Nout<sup>20</sup>, Deshpande C'Donnell<sup>21</sup>, Denis Querlet<sup>22</sup>, Ica I. Hana Rosova Benoit<sup>23</sup>, Jelle Gohari<sup>24</sup>, Alina Gurdica<sup>25</sup>, Alexander Taylor<sup>26</sup>, Annette Westermann<sup>27</sup>, Pauline Wirtzinger<sup>28</sup>, Nicoletta Colombo<sup>29</sup>, Françoise Blanchamp<sup>30</sup>, Carsten L. Creutzberg<sup>31</sup>

#### Recommendations for adjuvant treatment

Included genetic profile

**Low risk**

**Recommendations**

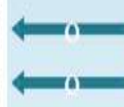
- ▶ For patients with low-risk endometrial carcinoma, no adjuvant treatment is recommended (I, A).
- ▶ When molecular classification is known:
  - For patients with endometrial carcinoma stage I-II, low-risk based on pathogenic *POLE*-mutation, omission of adjuvant treatment should be considered (III, A).
  - For the rare patients with endometrial carcinoma stage III-IVA and pathogenic *POLE*-mutation, there are no outcome data with the omission of the adjuvant treatment. Prospective registration is recommended (IV, C).



**Intermediate risk**

**Recommendations**

- ▶ Adjuvant brachytherapy can be recommended to decrease vaginal recurrence (I, A).
- ▶ Omission of adjuvant brachytherapy can be considered (III, C), especially for patients aged <60 years (II, A).
- ▶ When molecular classification is known, *POLE*mut and p53abn with myometrial invasion have specific recommendations (see respective recommendations for low- and high-risk).
- ▶ For p53abn carcinomas restricted to a polyp or without myometrial invasion, adjuvant therapy is generally not recommended (III, C).





Joint statement



## ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma

Nicole Concin<sup>1,2</sup>, Xavier Matias-Guiu<sup>3,4</sup>, Ignace Vergote<sup>5</sup>, David Cibula<sup>6</sup>, Mansoor Faza Mirza<sup>7</sup>, Simone Maritz<sup>8</sup>, Jonathan Ledermann<sup>9</sup>, Tjalling Bosse<sup>10</sup>, Cyrus Chargar<sup>11</sup>, Anna Fagotti<sup>12</sup>, Christina Fotopoulou<sup>13</sup>, Antonio Gonzalez Martin<sup>14</sup>, Sigurd Lax<sup>15,16</sup>, Domenica Lorusso<sup>17</sup>, Christian Muth<sup>17</sup>, Philippe Morice<sup>18</sup>, René A Nout<sup>18</sup>, Dearbhailie O'Donnell<sup>19</sup>, Denis Querlet<sup>20,21</sup>, Maria Rosaria Raspollini<sup>22</sup>, Jalid Sehouli<sup>23</sup>, Alina Sturdza<sup>24</sup>, Alexandra Taylor<sup>25</sup>, Anneke Westermann<sup>26</sup>, Pauline Wimberger<sup>27</sup>, Nicoletta Colombo<sup>28</sup>, François Planchamp<sup>29</sup>, Carlen L. Creutzberg<sup>30</sup>

### Recommendations for adjuvant treatment

Changed

#### High-intermediate risk (pNO after lymph node staging)

##### Recommendations

- ▶ Adjuvant brachytherapy can be recommended to decrease vaginal recurrence (II, B).
- ▶ EBRT can be considered for substantial LVSI and for stage II (I, B).
- ▶ Adjuvant chemotherapy can be considered, especially for high-grade and/or substantial LVSI (II, C).
- ▶ Omission of any adjuvant treatment is an option (IV, C).
- ▶ When molecular classification is known, *POLE*mut and p53abn have specific recommendations (see respective recommendations for low- and high-risk).

#### High-intermediate risk cNO/pNx (lymph node staging not performed)

##### Recommendations

- ▶ Adjuvant EBRT is recommended, especially for substantial LVSI and/or for stage II (I, A).
- ▶ Additional adjuvant chemotherapy can be considered, especially for high-grade and/or substantial LVSI (II, B).
- ▶ Adjuvant brachytherapy alone can be considered for high-grade LVSI negative and for stage II grade 1 endometrioid carcinomas (II, B).
- ▶ When molecular classification is known, *POLE*mut and p53abn have specific recommendations (see respective recommendations for low- and high-risk).

#### High risk

##### Recommendations

- ▶ EBRT with concurrent and adjuvant chemotherapy (I, A) or alternatively sequential chemotherapy and radiotherapy is recommended (I, B).
- ▶ Chemotherapy alone is an alternative option (I, B).
- ▶ Carcinosarcomas should be treated as high-risk carcinomas (not as sarcomas) (IV, B).
- ▶ When the molecular classification is known, p53abn carcinomas without myometrial invasion and *POLE*mut have specific recommendations (see respective recommendations for low- and intermediate-risk) (III, C).

## References

- ▶ Nicole Concin et al. *ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*. *Int J Gynecol Cancer*: first published as 10.1136/ijgc-2020-002230 on 18 December 2020.
- ▶ Levine, D. The Cancer Genome Atlas Research Network., *Genome sequencing centres: Broad Institute, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma*. *Nature* 497, 67–73 (2013). <https://doi.org/10.1038/nature12113>
- ▶ Bendifallah S et al. *Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer?* *Br J Cancer* 2015; 112:793–801.
- ▶ Sharpe AH, Pauken KE. *The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway*. *Nat Rev Immunol* 2018; 18:153–167.
- ▶ Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. *Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer—combined analysis of the PORTEC cohorts*. *Clin Cancer Res* 2016; 22:4215–4224
- ▶ Wortman BG, Bosse T, Nout RA, et al. *Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial*. *Gynecol Oncol* 2018; 151:69–75.
- ▶ U.S. Food and Drug Administration. *FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication*. Retrieved from <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>. 2017
- ▶ Santin AD, Bellone S, Buza N, et al. *Regression of chemotherapy-resistant polymerase e (POLE) ultra-mutated and MSH6 hyper-mutated endometrial tumors with nivolumab*. *Clin Cancer Res* 2016; 22:5682–5687.
- ▶ Mehnert JM, Fanda A, Zhong H, et al. *Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer*. *J Clin Invest* 2016; 126:2334–2340.
- ▶ Antonia D, Maggolino et al. *PTEN as a predictive marker of response to conservative treatment in endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018 Dec; 231:104–110



## Uloga germinativnog i somatskog BRCA testiranja u karcinomu jajnika sa kliničkog aspekta

**Ana Krivokuća, Dr.Sc.NS**

Odeljenje za eksperimentalnu onkologiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije,  
Pasterova 14, 11 000 Beograd

Epidemiologija i etiologija karcinoma jajnika

Karcinom jajnika je jedan od najčešćih ginekoloških karcinoma a osmi je po učestalosti od svih karcinoma kod žena 1. Pored visoke učestalosti među ginekološkim malignitetima, karcinom jajnika ima najlošiju prognozu i stopu smrtnosti. Srbija je zemlja sa prijavljenom najvećom stopom ovog maligniteta u 2018. godini. Najčešći histološki tip koji čini 85-95% svih tumora jajnika čini epitelijalni karcinom (EOC) sa četiri glavna histološka tipa: serozni, endometrioidni, mucinozni i *clear cell*. Skoro 70% svih epitelijalnih tumora čine agresivni visoko-gradusni serozni karcinomi (HGSO) koji se najčešće dijagnostikuju u podmaklom stadijumu. Endometrioidni (10%), *clear cell* (10%), mucinozni (3%), i nisko gradusni serozni karcinomi (<5%) imaju nižu učestalost.

Jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak karcinoma jajnika je postojanje porodične istorije ove bolesti. Članovi porodice obolelih imaju 3 do 7 puta povećan rizik za obolevanje naročito ukoliko se u porodicama prijavljuje pojava bolesti u mlađem životnom dobu 2. Retke, visoko rizične mutacije u *BRCA1* i *BRCA2* gena značajno povećavaju životne rizike za obolevanje. Podaci iz *Breast Cancer Linkage Consortium* ukazuju da *BRCA1* nosioci mutacija imaju životni rizik za karcinom jajnika od 44%, dok je životni rizik za *BRCA2* nosioce oko 27% 3. Mutacije u drugim genima koji učestvuju u popravci grešaka u DNK kao što su *BRIP1*, *RAD51C* i *RAD51D* doprinose povećanju rizika od 5.8%, 5.2%, i 12% 4.

Homologa rekombinacija (HR) i popravka dvolančanih oštećenja u DNK

Dvolančana oštećenja u DNK molekulu (DSBs) popravljaju se putem dva mehanizma: nehomologim spajanjem krajeva (*non-homologous end joining*- NHEJ) i homologom rekombinacijom (HR). HR je proces koji sa visokom preciznošću popravlja greške koristeći sestru hromatidu kao matricu. HR je značajan ne samo za DNK popravku već i za adekvatnu segregaciju hromozoma za vreme mejoze i obuhvata kompleksnu interakciju velikog broja proteina od kojih najznačajniju ulogu imaju *BRCA1*, *BRCA2* i *RAD51*. Obzirom na kompleksnost i značaj procesa HR, danas se zna da su HR-deficijentni kanceri osetljivi na terapije lekovima koji oštećuju DNK uključujući i određene klase hemioterapeutika. Takođe, pokazano je da su HR-deficijentni tumori osetljivi i na nove lekove kao što su inhibitori PARP-a 5. Tumori sa deficijencijom homologe rekombinacije (HRD-om) su opisani prvi put kod *BRCA1* i *BRCA2* mutiranih karcinoma. Nakon prvih rezultata studija koje su pokazale dobar odgovor na PARP inhibitore kod nosilaca *BRCA1/2* mutacija, potraga za mutacijama u drugim HR genima nastavila se u cilju preciznog odabira i stratifikacije pacijenata za lečenje kako PARP inhibitorima tako i drugim lekovima koji ove promene ciljaju. Pored toga, genetičke i epigenetičke promene mogu da utiču i inaktiviraju i druge komponente ovog kompleksnog biološkog sistema vodeći HRD-u i kod sporadičnih karcinoma.





## *BRCA1* i *BRCA2* germinativne mutacije

Germinativne *BRCA1/2* mutacije su najčešći uzrok deficijencije u homologoj rekombinaciji jer u ovom putu popravke grešaka u DNK *BRCA1/2* geni igraju jednu od najznačajnijih uloga. Najviša stopa germinativnih mutacija u *BRCA1/2* genima prijavljuje se u visoko gradusnim seroznim karcinomima jajnika (15-25%) 6. Ove genske promene prijavljuju se i u drugim histološkim tipovima tumora jajnika ali sa nižom učestalošću (endometrioidni i *clear cell* 5-15%) dok se retko pronalaze u sarkomima. Danas se zna da *BRCA1/2* asocirani karcinomi jajnika imaju karakterističnu kliničku sliku koju najčešće odlikuje dijagnoza ranije u životu, bolja prognoza bolesti, češće visceralne metastaze (jetra, slezina), bolji odgovor na hemioterapije bazirane na platini kao i dobar odgovor na PARP inhibitore 7. Obzirom na visoke rizike za nastanak karcinoma dojke i karcinom ajajnika, germinativne mutacije u *BRCA1/2* genima pomažu proceni rizika za nastanak karcinoma kao i odabiru adekvatnih preventivnih mera za pacijente i članove njihovih porodica. Sa druge strane mutacioni status *BRCA1/2* gena pomaže u prognostičkoj proceni toka bolesti kao i u odabiru adekvatnih ciljanih terapija. Brojne kliničke studije bavile su se ispitivanjem odgovora *BRCA1/2* deficijentnih tumora na PARP inhibitore u karcinomima jajnika. Predloženi mehanizam delovanja zasniva se na konceptu sintetske letalnosti: istovremena inaktivacija dva puta za popravku grešaka u DNK vodi smrti ćelije. Inhibicija PARP-a sama po sebi nije letalna za ćeliju jer se greške u DNK mogu popraviti drugim mehanizmima, prevashodno homologom rekombinacijom za sta su najviše odgovorni *BRCA1/2* geni. Međutim, u nedostatku aktivnih *BRCA1/2* proteina, lezije nastale na nivou DNK molekula su citotoksične u prisustvu PARP inhibitora. Pored *BRCA1/2* asociranih karcinoma pokazano je da postoje i sporadični karcinomi jajnika koji nemaju prisutnu germinativnu mutaciju ali pokazuju patološke i kliničke karakteristike *BRCA1/2* asociranih karcinoma. Ovaj koncept poznat je kao 'BRCAness' i odnosi se na postojanje deficijencije u homologoj rekombinaciji ali u odsustvu *BRCA1/2* mutacija 8. Mutacije u genima koji takođe učestvuju u procesu homologe rekombinacije (ATM, CHEK2, BARD1, BRIP1, MRE11, RAD50, NBS1, RAD51C, RAD51D i PALB2) predstavljaju biološke ciljeve lekova koji se zasnivaju na inhibiciji PARP-a.



## *BRCA1* i *BRCA2* somatske mutacije

Pored germinativnih *BRCA1/2* mutacija u karcinomima jajnika, detektuju se i tkivno specifične somatske mutacije u *BRCA1/2* genima. Ukupno, negde oko 20% svih visokogradusnih seroznih karcinoma jajnika ima *BRCA1/2* mutaciju. Pennington i saradnici prijavljuju da pored *BRCA1/2* mutacija trećina karcinoma jajnika ima germinativnu (24%) i/ili somatsku promenu (9%) u jednom od 13 gena koji učestvuju u homologoj rekombinaciji (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C* i *RAD51D*) 9. Ukupno gledano, *BRCA1/2* somatske mutacije se javljaju u 5-7% karcinoma jajnika 10. Još uvek se razmatra da li je odgovor na terapiju sličan između onih koji nose germinativne i onih koji nose somatske genske varijante. Preživljavanje bez progresije bolesti je duže kod pacijenata koji nose germinativnu ili somatsku *BRCA1/2* mutaciju u poredjenju sa *wt* slučajevima. Međutim, značajnija razlika u ukupnom preživljavanju nije pokazana 11. Nosioi tkivno specifičnih *BRCA1/2* mutacija svakako su kandidati za lečenje PARP inhibitorima a obzirom da su mutacije tumor specifične nema opasnosti da se one prenesu na sledeće generacije. Somatske mutacije nemaju implikacije za članove porodica nosilaca.

## Izazovi u genetičkom testiranju u karcinomu jajnika

Jedan od najvećih izazova u implementaciji somatskog testiranja je kvalitet DNK izolovane iz formalinom fiksiranih tumorskih tkiva (FFPE) jer je upravo priprema i izolacija DNK dovoljnog kvaliteta najkritičan korak nove generacije sekvenciranja (NGS). Pored fragmentacije dolazi do hemijskih modifikacija DNK u procesu kalupljenja što dalje vodi greškama u sekvenciranju i većoj stopi lažno pozitivnih rezultata. Obzirom na osetljivost NGSa neophodno je standardizovati protokole za kalupljenje i čuvanje tkiva iz kojih se rade dalje analize. Pokazano je da fiksacija sa 10% neutralnim formalinom u trajanju od 1 dan i tretman tkivnog lizata 95°C 30 minuta daje DNK dovoljnog kvaliteta koja se dalje može koristiti u NGS protokolima. Dodatni izazov u somatskom testiranju odnosi se na tumorsku heterogenost i činjenicu da se tumori menjaju vremenom pod dejstvom terapija, stižu nove mutacije i dovode do rezistencije na terapije. Interpretacija rezultata NGS bilo germinativnog bilo somatskog sa stanovišta bioinformatike predstavlja vrlo kompleksan proces. Pored obrade rezultata, adekvatna biološka i klinička klasifikacija detektovanih varijanti predstavlja kritičan korak. Klasifikacija varijanti radi se na osnovu nekoliko karakteristika kao što su konzerviranost sekvence i efekat promene na strukturu i funkciju proteina primenom kompleksnih bioinformatičkih alata koji nude predikciju, anotaciju i vizuelizaciju genskih varijanti. Sa kliničkog stanovišta najznačajnija klasifikacija varijanti odnosi se na efekat genske promene na nastanak i tok bolesti. Iako se polje bioinformatike konstantno razvija, identifikacija klinički značajnih genetičkih varijanti je i dalje je veliki izazov.

Po najnovijim preporukama NCCNa (National Comprehensive Cancer Network) na prisustvo germinativnih *BRCA1/2* mutacija bi trebalo testirati sve novodijagnostikovane karcinome jajnika. Primena ovih preporuka na globalnom nivou u isto vreme bi omogućila precizniju selekciju pacijenata koje bi bile kandidati za lečenje PARP inhibitorima kao i adekvatno zbrinjavanje porodica nosilaca mutacija. Povećanje broja testiranih, sa druge strane, povećalo bi zahteve za genetičkim savetovanjem, preventivnim strategijama kao i merama redukcije rizika za nastanak bolesti. Dodatni problemi mogu nastati prilikom otkrića slučajnih i sekundarnih saznanja prilikom analize velikih genskih panela pa je edukacija multidisciplinarnih timova (klinički genetičari, ginekolozi, medikalni onkolozi, laboratorijski



genetičari, bioinformatičari) neophodna. Klinička istraživanja implementacije genomskih podataka dali bi uvid u načine na koje bi se genomika najefikasnije inkorporirala u kliničku praksu.

Reference:

1. Bray, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 68, 394–424 (2018).
2. Negri, E. et al. Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *Eur. J. Cancer* 39, 505–10 (2003).
3. Mavaddat, N. et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 105, 812–822 (2013).
4. Ramus, S. J. et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 107, 1–8 (2015).
5. Fong, P. C. et al. Poly(ADP)-Ribose Polymerase Inhibition: Frequent Durable Responses in BRCA Carrier Ovarian Cancer Correlating With Platinum-Free Interval. *J. Clin. Oncol.* 28, 2512–2519 (2010).
6. Pal, T. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 104, 2807–2816 (2005).
7. Tan, D. S. P. et al. Implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for the efficacy of paclitaxel monotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur. J. Cancer* 49, 1246–1253 (2013).
8. Turner, N., Tutt, A. & Ashworth, A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nature Reviews Cancer* vol. 4 814–819 (2004).
9. Pennington, K. P. et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin. Cancer Res.* 20, 764–775 (2014).
10. Moschetta, M., George, A., Kaye, S. B. & Banerjee, S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Annals of Oncology* vol. 27 1449–1455 (2016).
11. Hennessey, B. T. J. et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 3570–3576 (2010).



## **Uloga antiangiogenetske terapije u lečenju karcinoma grlića materice**

**doc dr P.Vukomanović, KC Niš, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet**

**Prof dr A Mandić, Institut za onkologiju Vojvodine, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet**

U sistemskom pregledu literature (F.Hoffmann-La Roche,2015) sagledan je publikovan material kod lečenja karcinoma grlića materice, rekurentni, prezistentni i metastatski.

Od ukupno 1509 citata eliminisano je u prvom koraku, 1458. U dodatnom revijalnom pregledu od 51 studije 28 studije je isključena i u finalni pregled je uključeno 23 kliničke studije (18 publikovani radova i 5 kongresnih abstrakata).

Osam radova je prikazalo ukupno preživljavanje (eng. OS). Od studija koje su prikazale primenu monoterapije cisplatila , OS se kretao od 6,5 do 13,0 meseci dok je u grupi sa kombinovanom terapijom to iznosilo od 9,4 do 17,5 meseci.

Long i sradnici su prikazali najniže OS kod monoterapije cisplatinom (6.5 meseci) i OS u kombinaciji topotecan plus cisplatin (9.4 months). Ostale tri studije u poređenju kombinacije monoterapije cisplatila sa kombinacijom nisu našle signifikantno poboljšanje medijane OS sa kombinacijom. U Monk i saradnici studiji poređenjem kombinacije cisplatila sa vinorelbine, cisplatin plus gemcitabine, ili cisplatin plus topotecan sa cisplatin plus paclitaxel kombinovanoj terapiji nije potvrđena statistički signifikantno poboljšanje OS. Međutim Tewari i saradnici. Su potvrdili značajno poboljšanje OS dodavajući Avastin sa cisplatinom i paklitakselom u odnosu na bez Avastina (17.5 u odnosu na 14.3 meseci,[ $p<0.05$ ]), a poređenjem cisplatin plus paclitaxel i topotecan plus paclitaxel sa i bez Avastin (17.0 versus 13.3 meseci, respectively [ $p<0.01$ ]).

Mediana OS je poboljšana dodavanjem Avastina kombinaciji topotecan i paclitaxel, u odnosu na bez Avastina (16.2 versus 12.7 meseci) ali statistički nije dosegla značajnost.

Sedam publikacija je prezentovalo period bez progresije (eng.PFS). Mediana PFS za monoterapiju cisplatinom se kretala od 2,8 do 2,9 meseci , a kod kombinovane terapije bazirane na cisplatinu od 3.98 do 8.20 meseci.

Mediana PFS se statistički značajno popravila kod pacijentkinja sa kombinacijom cisplatin i topotecan u odnosu na monoterapiju cisplatinom (4.6 versus 2.9 months,[ $p<0.5$ ]). U istoj studiji Longa i sardnika, kombinacija cisplatin sa paclitaxel se pokazala bolja nego monoterapija cisplatinom when compared with cisplatin monotherapy (4.8 versus 2.8 meseca). Poboljšanje u PFSu je pokazala kombinacija paclitaxel plus cisplatin u odnosu na gemcitabine plus cisplatin (5.8 versus 4.7 months, respectively [ $p<0.05$ ]).

Osam studija je prezentovalo i nivo odgovora na terapiju bilo ,ukupna odgovor (eng.ORR) ili kompletan odgovor (eng.CR).

ORR za kombinovane protokole sa cisplatinom se pokazalo značajno bolje u odnosu na monoterapiju cisplatinom. U studiji Tewari i sar. dodavanje Avastina u kombinaciji bilo cisplatin i paclitaxel ili topotecan i paclitaxel značajno je poboljšan ORR. Jedino statistički značajno poboljšanje u CR prikazano je u studiji Tewari i sar primenom Avastina plus cisplatin i paclitaxel u odnosu na cisplatin i paclitaxel.





Važno je napomenuti da kombinacija paclitaxela i karboplatine kod nekih pacijenkinja nije inferiorna u odnosu na cisplatin kombinaciju. U sistemskom preglednom članku Larusso i saradnika, 2014. indikovano je da kombinacija paclitaxel i karboplatina mogu biti alternativne cisplatinu i paclitaxelu u odnosu na ORR sa boljim toksičnim profilom (48.5% i 49.3%). Carboplatin plus paclitaxel su pokazali nesignifikantno smanjenje OS u poređenju sa cisplatin plus paclitaxel (10.0 i 12.87 meseci, [p>0.05]) i nešto signifikantno smanjenje PFSa (5.0 i 6.9 meseci, [p<0.05]). Japanska studija iz 2015. je pokazala slične rezultate u japanskoj populaciji.

#### Reference

1. F.Hoffmann-La Roche, Optum. Systematic Literature Review in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (Data on File). 2015.
2. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, III, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734-743.
3. Long HJ, III, Bundy BN, Grendys EC, Jr., Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626-4633.
4. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, Miller DS, Olt G, King S, Boggess JF, Rocereto TF. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3113-3119.
5. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, Takano M, Satoh T, Yoshikawa H. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015.
7. Cadron I, Jakobsen A, Vergote I. Report of an early stopped randomized trial comparing cisplatin vs. cisplatin/ifosfamide/ 5-fluorouracil in recurrent cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 126-129.
8. Vermorken JB, Zanetta G, De Oliveira CF, van der Burg ME, Lacave AJ, Teodorovic I, Boes GH, Colombo N. Randomized phase III trial of bleomycin, vindesine, mitomycin-C, and cisplatin (BEMP) versus cisplatin (P) in disseminated squamous-cell carcinoma of the uterine cervix: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group study. *Ann Oncol* 2001; 12: 967-974.
9. Lorusso D, Petrelli F, Coiu A, Raspagliesi F, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 117-123.
10. Aljoša Mandić urednik i autor. Grlić materice, Medicinski fakultet Novi Sad, 2016.



## **PARP inhibitori u lečenju karcinoma jajnika**

**Prim. dr sci med dr M M Kovačević, Srbija**

U momentu dijagnoze, 50% svih EOC (epitelijalnih ovarijalnih karcinoma) se manifestuje poremećenim DNA mehanizmom popravke preko homologne rekombinacije (HR) putem genetskih i epigenetskih alteracija HR genetskog puta [1]. Poremećena HR je važan terapijski target u EOC s obzirom na izrazitu efikasnost platinum analoga u ovoj bolesti, kao i otkrića PARP inhibitora koji eksponiraju sintetski letalitet kada se administriraju HR deficijntnim ćelijama. PARP inhibitori, kao što je olaparib, niraparib i rucaparib, su korišćeni u kliničkoj praksi u tretmanu rekurentnog EOC koji pokazuje defekte u HR repair mehanizmu. Međutim, PARP inhibitori takođe pokazuju signifikantan klinički benefit u pacijentkinja bez manifestovanih defekata u poznatim HR genima. Različite studije su navedeno validirale i proširile su upotrebu PARP inhibitora kao deo tretmantske strategije izvan BRCA-mutiranih tumora [2,3]. Najjači klinički dokaz upotrebe PARP inhibitora dolazi od pacijentkinja sa germline ili somatskim mutacijama u BRCA1 ili BRCA2, oba kao monoterapija i kao terapija održavana postignutog odgovora na platinum hemioterapiju u prvoj liniji [4] i relapsiranim [5] linijama. Rucaparib takođe pokazuje značajnu aktivnost kao monoterapija u relapsiranim BRCA-mutiranim HGSC, i ARIEL2 trajal je pokazao da tumori sa mutacijom unutar RAD51C alteracija su BRCA-like [visoki genomski gubitak ili heterozigoti (LOH)] i odgovaraju na rucaparib u vrlo sličnom stepenu kao BRCA mutirana bolest.

### **Reference:**

1. Bell D, Berchuck A, Chien J et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011; 474(7353): 609–615.
2. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol 2011; 12(9): 852–861.



3. Swisher EM, Lin KK, Oza AM et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(1): 75–87.
4. Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(26): 2495–2505.
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1382–1392.

### **Kliničko-hirurški aspekt različitih retroperitonealnih tumora male karlice**

**Prof dr S Đurđević, Srbija**

Primarni tumori retroperitoneuma su retke neoplazme koje obuhvataju 0,1 - 3 % svih tumora. Ovi tumori poseduju dug period rasta bez prisustva karakterističnih simptoma koji su povezani sa lokalizacijom tumora u retroperitoneumu i njegovom veličinom. U odnosu na histološku pripadnost najčešće vode poreklo od masnog (22 %), mišićnog (22 %), nervnog tkiva (18 %), embrionalnih struktura (4,7 %) i dr. Najčešće su zastupljeni lipomi, liposarkomi, lejomiomi, lejomiosarkomi, neurinomi, neuroblastomi, benigni i maligni švanomi, angiomiksomi, hemangiopericitomi, fibrohistiocitomi i dr. Prvi simptomi se uobičajeno jave kasno kada tumor dostigne veće razmere i vrši pritisak na neki od okolnih organa. Bol i osećaj pritiska su prvi simptomi i oni su posebno izraženi ako dođe do krvarenja ili nekroze unutar tumora. Ukoliko tumor vrši pritisak na krvne sudove i limfotok može doći do otoka donjih ekstremiteta. Klinička dijagnoza retroperitonealnih tumora nije uvek jednostavna. Pri sumnji na prisustvo tumora u maloj karlici za kliničara su od neprocenjivog značaja sledeće informacije: pripadnost određenom organu, veličina, oblik, građa i odnos sa okolnim organima. Pored kompletnog kliničkog, ginekološkog i rektovaginalnog pregleda, obavezno treba uraditi i pregled primenom imidžing dijagnostičkih metoda (UZ, CT ili MR). Prema potrebi, radi se i rektosigmoidoskopija, cistoskopija, CT-urografija ili ciljana biopsija tumora pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a. Lečenje svih tumora retroperitoneuma je hirurško. Potrebno je što pre uraditi operaciju i poslati tumor na patohistološki pregled radi procene njegovog malignog potencijala. Od posebnog prognostičkog značaja je histopatološka klasifikacija tumora i podatak da li je tumor uklonjen u potpunosti. Neophodno je tumor



ukloniti u celosti bez zaostalog (rezidualnog) tumorskog tkiva jer to daje najbolje šanse u smislu dužine preživljavanja ili izlečenja. Sve maligne forme retroperitonealnih tumora sklone su pojavi lokalnih ili udaljenih recidiva . Zbog toga se može uvesti dopunsko zračenje okoline ( lože ) tumora što u izvesnim slučajevima ima pozitivan efekat. Terapijski, u obzir dolazi i primena odgovarajućih hemioetapijskih protokola za pojedine vrste sarkoma (doksorubicin i ifosfamid, pozitivan odgovor 10-30 %). U slučaju zaostalog malignog retroperitonealnog tumora koji nije moguće u potpunosti ukloniti kao dopunsko lečenje primenjuje se radio, odnosno hemioterapija koja se planira prema histopatološkoj vrsti tumora. Najbolju prognozu imaju benigni tumori retroperitoneuma ili maligni tumori malog volumena i niskog onkogenog potencijala (*low grade* sarkomi) koji ne infiltrišu okolne organe i koji su u celosti hirurški uklonjeni. Poseban značaj ovih tumora ogleda se i u tome što je pre planiranja hirurškog postupka neophodna precizna dijagnostika u smislu procene lokalizacije tumora i infiltrativnog rasta u okolinu Pre operacije treba proceniti da li je sa tehničkog aspekta moguće u potpunosti ukloniti tumor ili pacijentkinju treba uputiti u referentni centar sa boljim izgledima za uspešno lečenje.

#### Reference :

1. Mandić A, Đurđević S, Popov M, Krnojelac D, Kukić B. Retroperitoneal malignant schwannoma and peritoneal malignant mesothelioma : a case report. Journal of BUON 2004 ; 9 : 91-4.
2. Dilek TUK, Dilek S, Pata O et al. Malignant fibrous histiocytoma of the ovary : a case report. Int J Gynecol cancer 2006 ; 16 (Suppl.1) : 352-6.
3. Đurđević S. Tumori retroperitoneuma, u Đurđević S, Kesić V. Ginekološka onkologija, SCAN studio N.Sad, 2019 : 325-331.
4. Oksuzoglu1 OA, Sagnic S, Doganay M, et all. Giant schwannoma of the pelvis: A case report. J Cases Obstet Gynecol, 2016; 3 (4) : 140-143
5. Padmanaban N, Subash Chandrabose P, Esakki M, Kirubamani H, Srinivasan C. Gynaecological Perspective of Schwannoma: A Rare Pelvic Tumour. J Clin Diag Res vol. (10) 4; 2016.





## **Onkofertilitet u Srbiji- mogućnosti i ograničenja**

### **Prof dr Vesna Kesić**

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu;  
Klinika za ginekologiju i akušerstvo Klinički centar Srbije

Zahvaljujući napretku u terapiji, u poslednjih 25 godina, ishod lečenja kancera kod žena reproduktivnog doba je značajno poboljšán, sa ukupnom 5–godišnjom stopom preživljavanja od 79%. Većina mladih žena sa dijagnozom raka može očekivati da će živeti decenijama po završetku lečenja, što mnoga životna pitanja, kao što je buduća plodnost čini sve važnijim.

Pre početka lečenja žene treba da budu upoznate sa činjenicom da tretman maligne bolesti kod žena u premenopauzi često smanjuje plodnost ili dovodi do trajne insuficijencije jajnika. Takođe pacijentkinja i njen partner bi trebalo da budu upoznati sa sve većim uspesima lečenja neplodnosti uz pomoć reproduktivnih tehnologija. Sve češće suočavanje sa ovim problemom dovelo je do formiranja nove oblasti nazvane Onkofertilitet.

Broj žena životnog doba do 40 godina kojima je dijagnostikovana maligna bolest u Srbiji je sve veći i dostiže 150. Najčešće se radi o karcinom dojke, karcinomu grlića materice, hematološkim malignitetima, melanomu i karcinomu tireoidne žlezde.

Iako je prepoznata važnost problema čuvanja fertiliteta tokom lečenja malignih bolesti, u Srbiji još uvek nema organizovanih centara koji bi na multidisciplinarni način pružili pomoć mladim ženama obolelim od raka, koje žele da zasnuju ili prošire porodicu. Postojanje ovakvih centara značajno bi ubrzalo, olakšalo i unapredilo očuvanje fertiliteta ili lečenje infertiliteta koji je posledica maligne bolesti. Takođe, najveći broj procedura neophodnih za krioprezervaciju biološkog materijala još uvek nije pravno regulisan. Posledica toga je da ovakve usluge nisu pokrivene Fondom za zdravstveno osiguranje te se ne pružaju u državnim ustanovama. Takođe dosta lekova potrebnih, bilo za očuvanje fertiliteta, bilo za lečenje infertiliteta koji je posledica maligne bolesti pacijenti moraju obezbediti iz ličnih sredstava.

Lekari koji leče mlade pacijente zbog maligne trebalo bi da budu svesni negativnih efekata tretmana kancera na fertilitet i načina da se minimiziraju ovi efekti. Onkolozi koji su tradicionalno fokusirani na pružanje najefikasnijeg tretmana, a manje na kvalitet života posle lečenja, moraju znati kome da upute pacijente koji žele da očuvaju fertilitet. S druge strane specijalisti za reproduktivnu medicinu moraju biti svesni da činjenica da je nekom lečen kancer izdvaja pacijenta sa kancerom od ostalih pacijenata sa infertilitetom. Ove dve važne subspecijalizacije moraju tesno sarađivati kako u tome da se strategija lečenja prilagodi svakom pojedinačnom slučaju, tako i u borbi da onkofertilitet dobije svoje pravo mesto u Srbiji, i na organizacionom i na pravnom nivou.



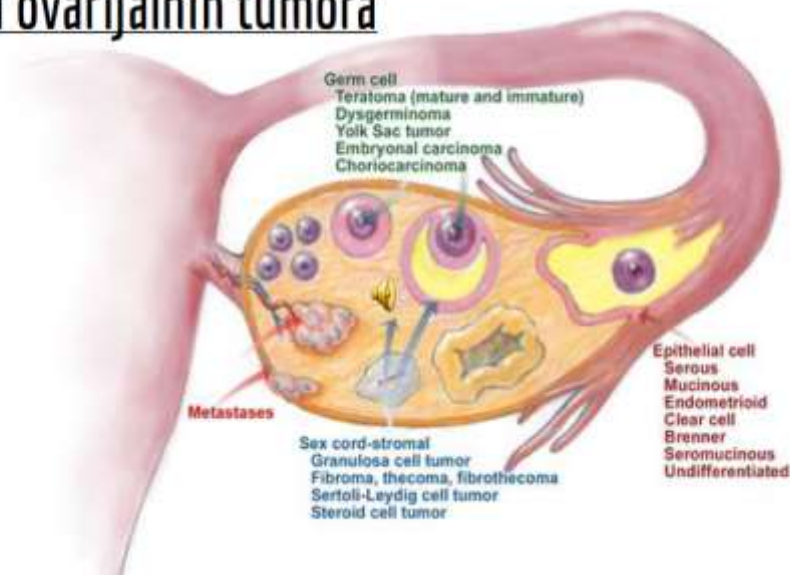
## Reference

1. Massarotti C, Scaruffi P, Lambertini M, Sozzi F, Remorgida V, Anserini P. Beyond fertility preservation: role of the **oncofertility** unit in the reproductive and gynecological follow-up of young cancer patients. *Hum Reprod.* 2019; 34(8):1462-1469
2. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ et al. Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 31:2500-2510.
3. Carter J, Chi DS, Brown CL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y et al. Cancer-Related Infertility in Survivorship. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 2-8
4. Chan JL, Wang ET. Oncofertility for women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2017;144(3):631-636
5. Speller B, Micic S, Daly C, Pi L, Little T, Baxter NN. Oncofertility Decision Support Resources for Women of Reproductive Age: Systematic Review. *JMIR Cancer.* 2019;5(1):e12593.

# Ne-epitelijalni tumori jajnika **ESMO-ESGO** preporuke

Prof. dr Vladimir Pažin  
Ginekološko-akušerska klinika Narodni front

## Podela ovarijalnih tumora



## Epidemiologija ne-epitelijalnih tumora jajnika

- ❖ Obuhvataju oko 10% svih ovarijalnih karcinoma
- ❖ Uglavnom zahvataju mlađu populaciju žena
- ❖ Tumori stromalnih ćelija predstavljaju oko 3-5% svih ovarijalnih karcinoma i zaslužni su za gotovo sve endokrine manifestacije bolesti
- ❖ Karakteristični prema ekspresiji tumor markera ( AFP, HCG, LDH, Inhibin, AMH)

## Dijagnostika i patologija

- ❖ Karakteristična distribucija u okviru starosne dobi
- ❖ Specifična simptomatologija (virilizacija) i hormonske manifestacije

Table 1. WHO 2014 classification of GCTs [8]

Dysgerminoma  
 Yolk sac tumour  
 Embryonal carcinoma  
 Non-gestational choriocarcinoma  
 Mature teratoma  
 Immature teratoma  
 Mixed germ cell tumour

GCT, germ cell tumour; WHO, World Health Organization.

Table 3. WHO 2014 classification of SCSTs and steroid cell tumours [7]

### Pure stromal tumours

Fibroma  
 Cellular fibroma  
 Thecoma  
 Luteinized thecoma associated with sclerosing peritonitis  
 Fibrosarcoma  
 Sclerosing stromal tumour  
 Signet-ring stromal tumour  
 Microcystic stromal tumour  
 Leydig cell tumour  
 Steroid cell tumour  
 Steroid cell tumour, malignant

### Pure sex cord tumours

Adult granulosa cell tumour  
 Juvenile granulosa cell tumour  
 Sertoli cell tumours  
 Sex cord tumour with annular tubules

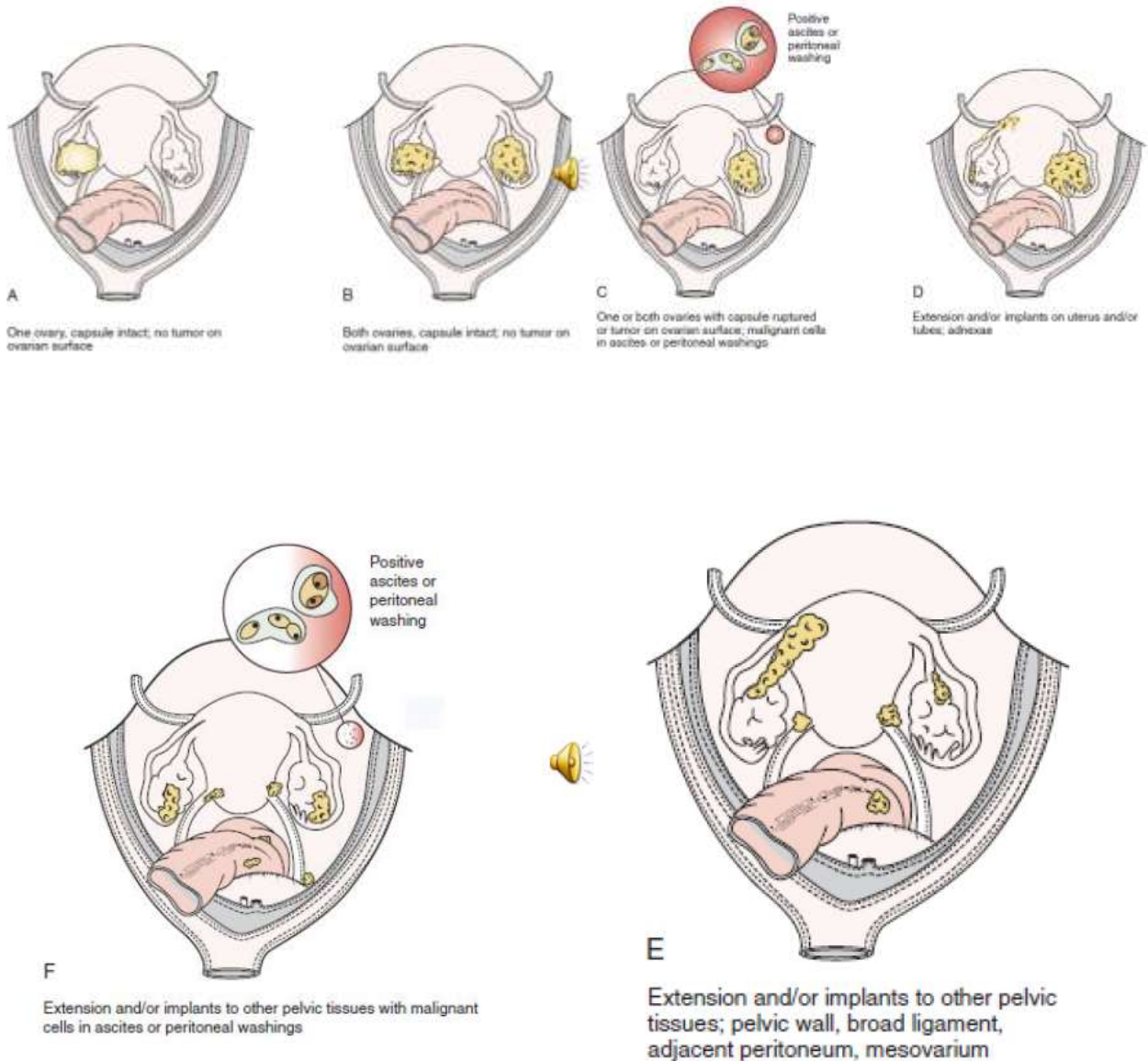
### Mixed sex cord-stromal tumours

Sertoli-Leydig cell tumours  
 Well differentiated  
 Moderately differentiated  
 With heterologous elements  
 Poorly differentiated  
 With heterologous elements  
 Reriform  
 With heterologous elements  
 Sex cord-stromal tumours, NOS

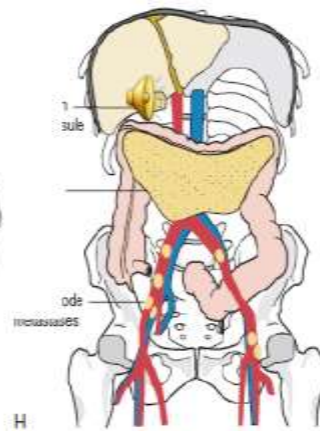
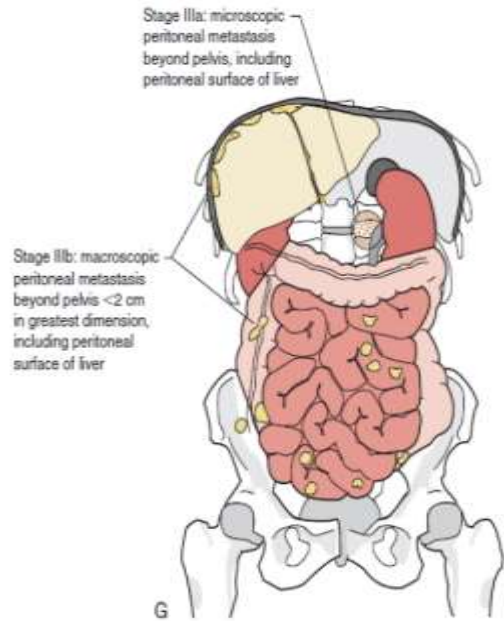
NOS, not otherwise specified; SCST, sex cord-stromal tumour; WHO, World Health Organization.



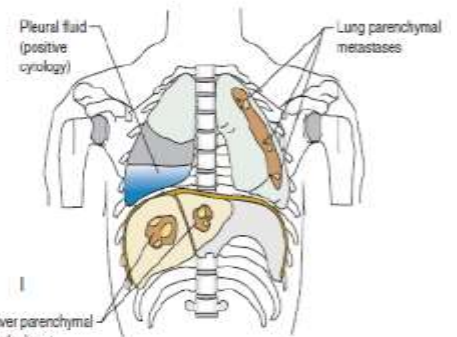
## FIGO stadijumi I i II ne-epitelijalnog tumora jajnika



## Stadijumi III i IV



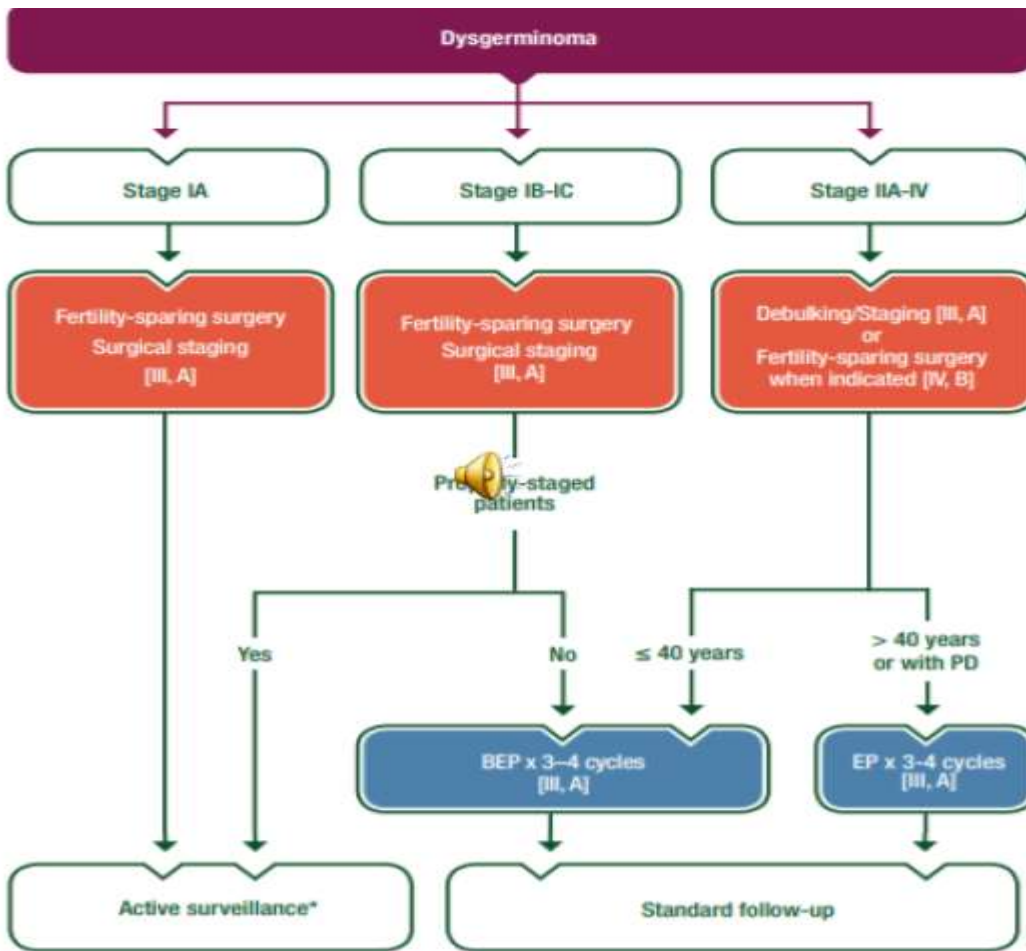
Peritoneal metastasis beyond pelvis >2 cm in greatest dimension and/or regional lymph node metastasis



Liver parenchymal metastases

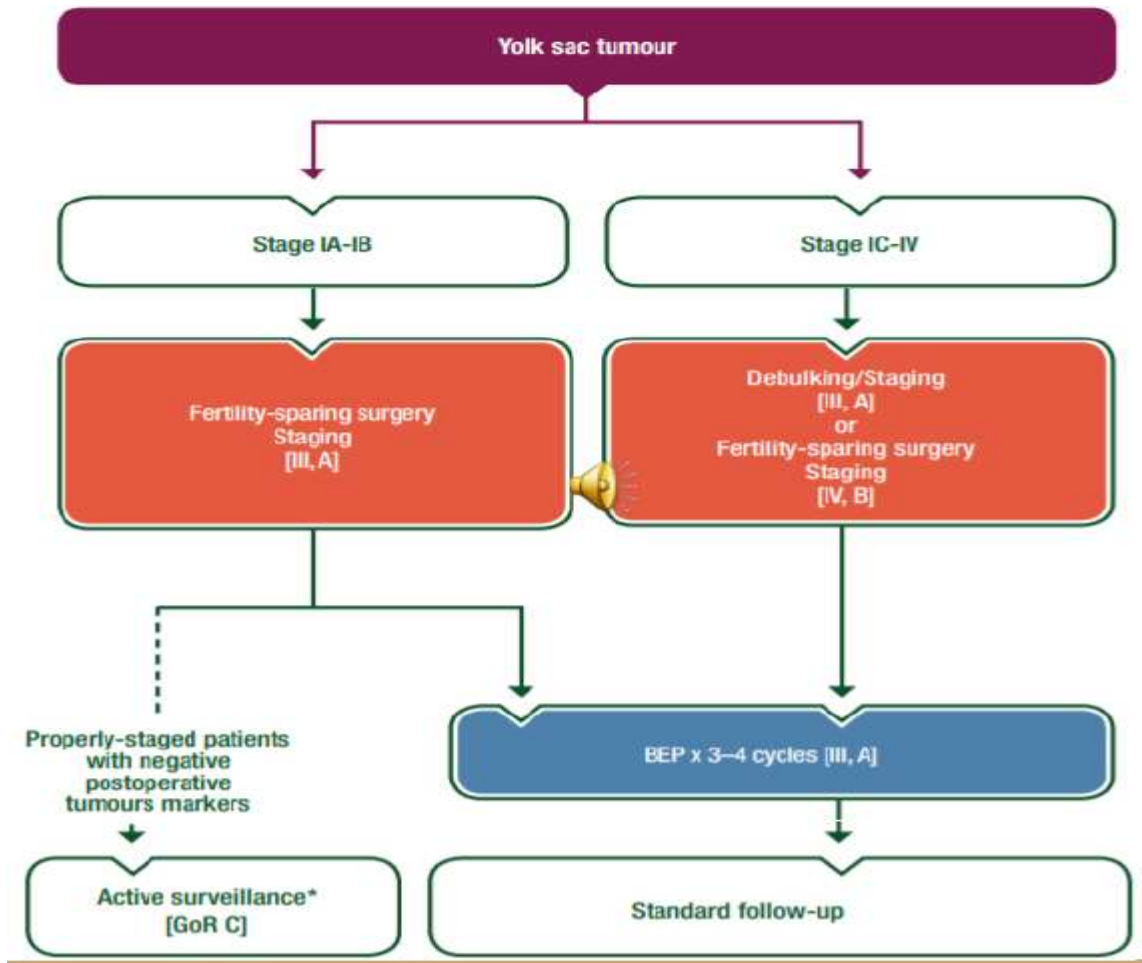
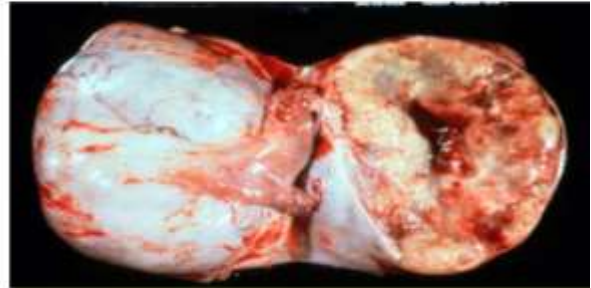
## Disgerminom

- ❖ Vrhunac incidencije sa 19 godina
- ❖ 10-15% slučajeva bilateralan
- ❖ Predstavlja oko 40% svih tumora germinativnih ćelija
- ❖ Tumor marker - LDH
- ❖ Ukupno preživljavanje 86%



## Tumor endodermalnog sinusa

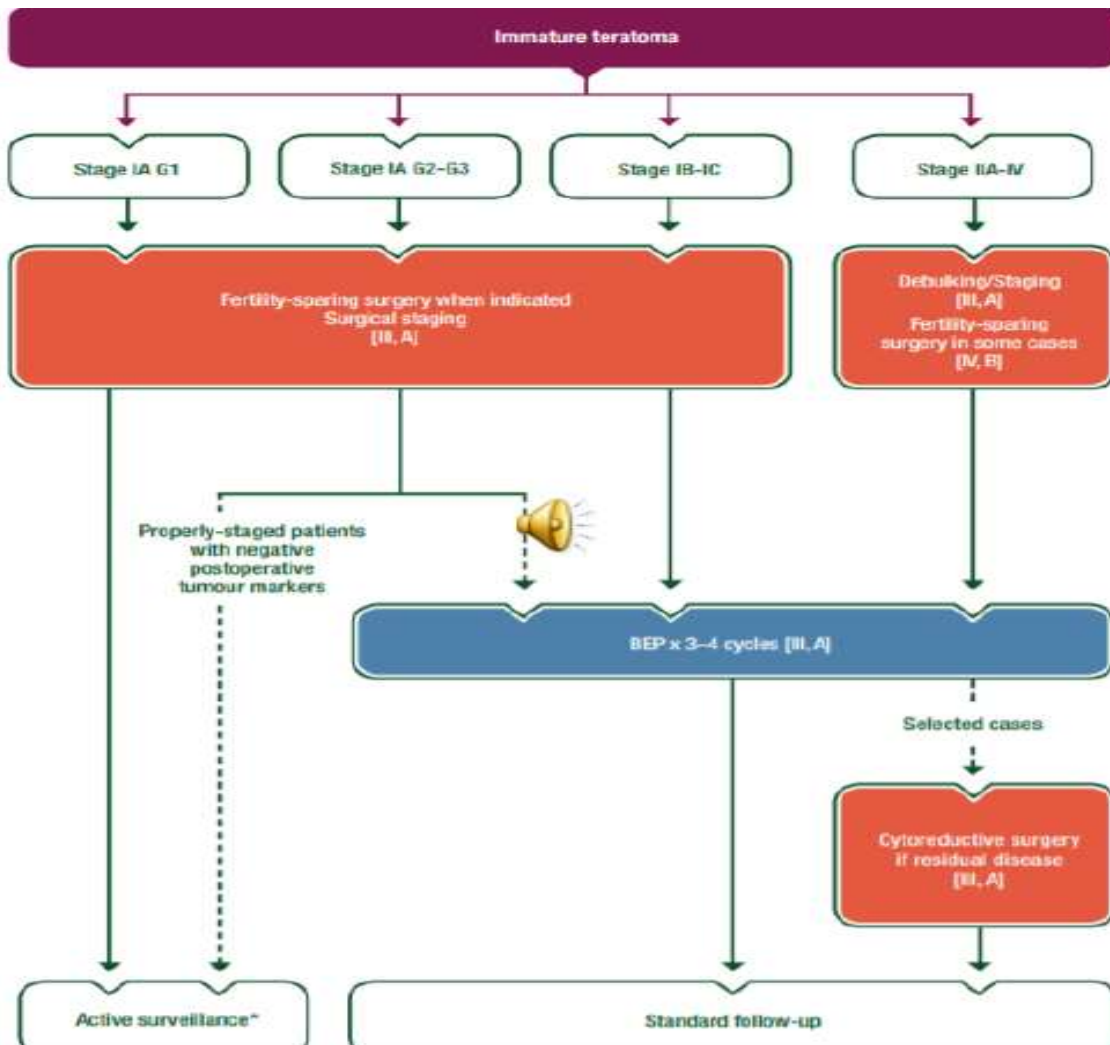
- ❖ Medijana 19 godina
- ❖ Veoma brz rast tumora
- ❖ Predstavlja oko 20% svih tumora germinativnih ćelija
- ❖ Tumor markeri- AFP, Alfa 1 antitripsin
- ❖ Ukupno preživljavanje 70%





## Teratom

1. Zreli
  2. Nezreli
  3. Struma, Karcinoid
- ❖ Čine 20% svih tumora jajnika
  - ❖ 15-20% slučajeva bilateralni
  - ❖ Ultrazvučno kompleksnog heterogenog izgleda





**Table 5. Active surveillance programme in the management of ovarian GCTs**

Time period	Examination	Pelvic US	Tumour markers	Chest X-ray	CT chest abdomen pelvis
1st year	monthly	2 monthly	every 2 weeks (first 6 months) and then monthly	2 monthly	1 month <sup>a</sup> 3 months <sup>b</sup> 12 months
2nd year	2 monthly	4 monthly	2 monthly	4 monthly	
3rd year	3 monthly	6 monthly	3 monthly	6 monthly	
4th year	4 monthly		4 monthly	8 monthly	
5th to 10th year	6 monthly		6 monthly	annually	

<sup>a</sup>If not carried out preoperatively.

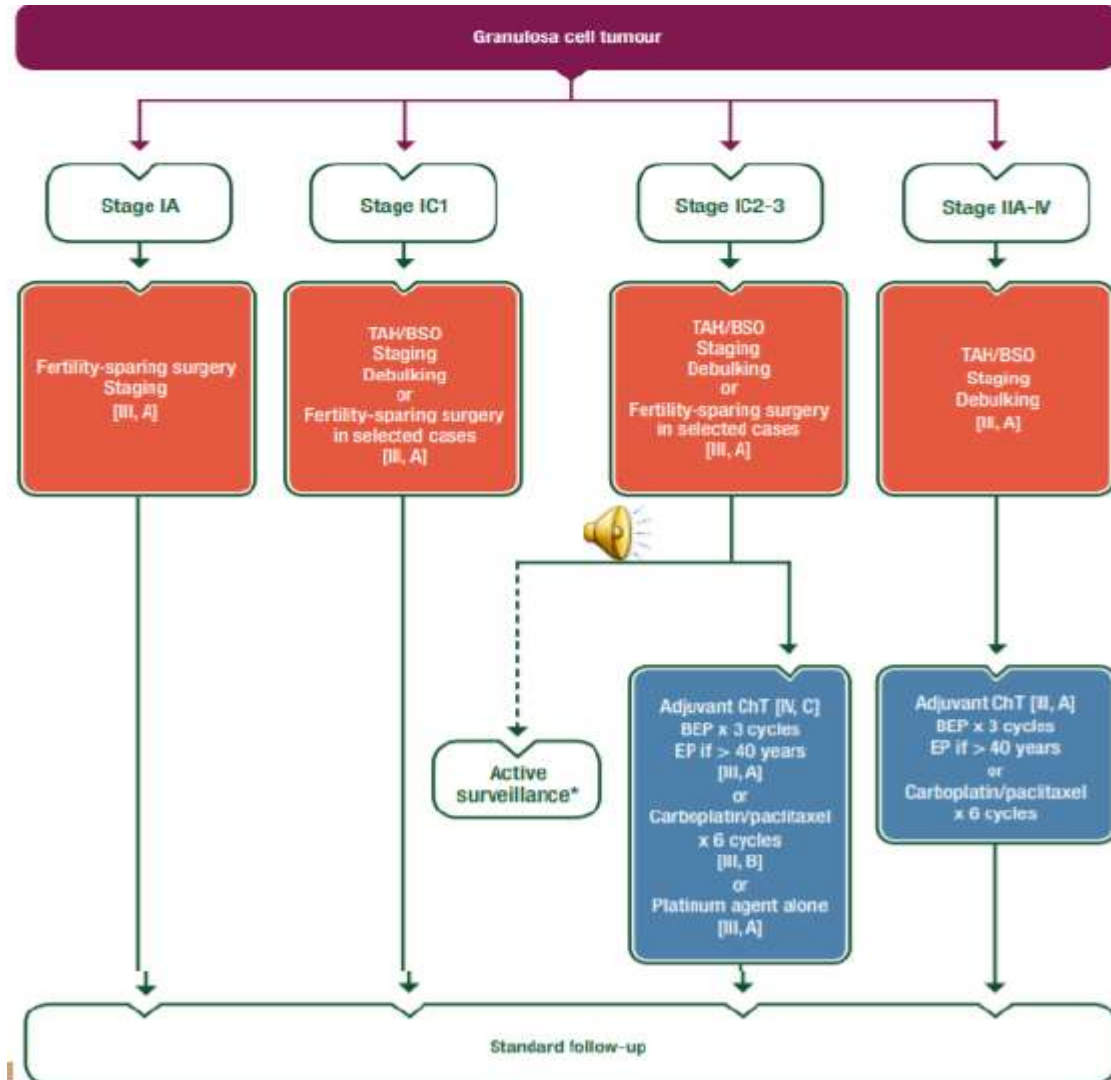
<sup>b</sup>If clear—second look laparoscopy if inadequate staging/immature teratoma.

CT, computed tomography; GCT, germ cell tumour; US, ultrasound.

Suggested surveillance programme based on Mount Vernon proposal. Modified from [32] with permission.

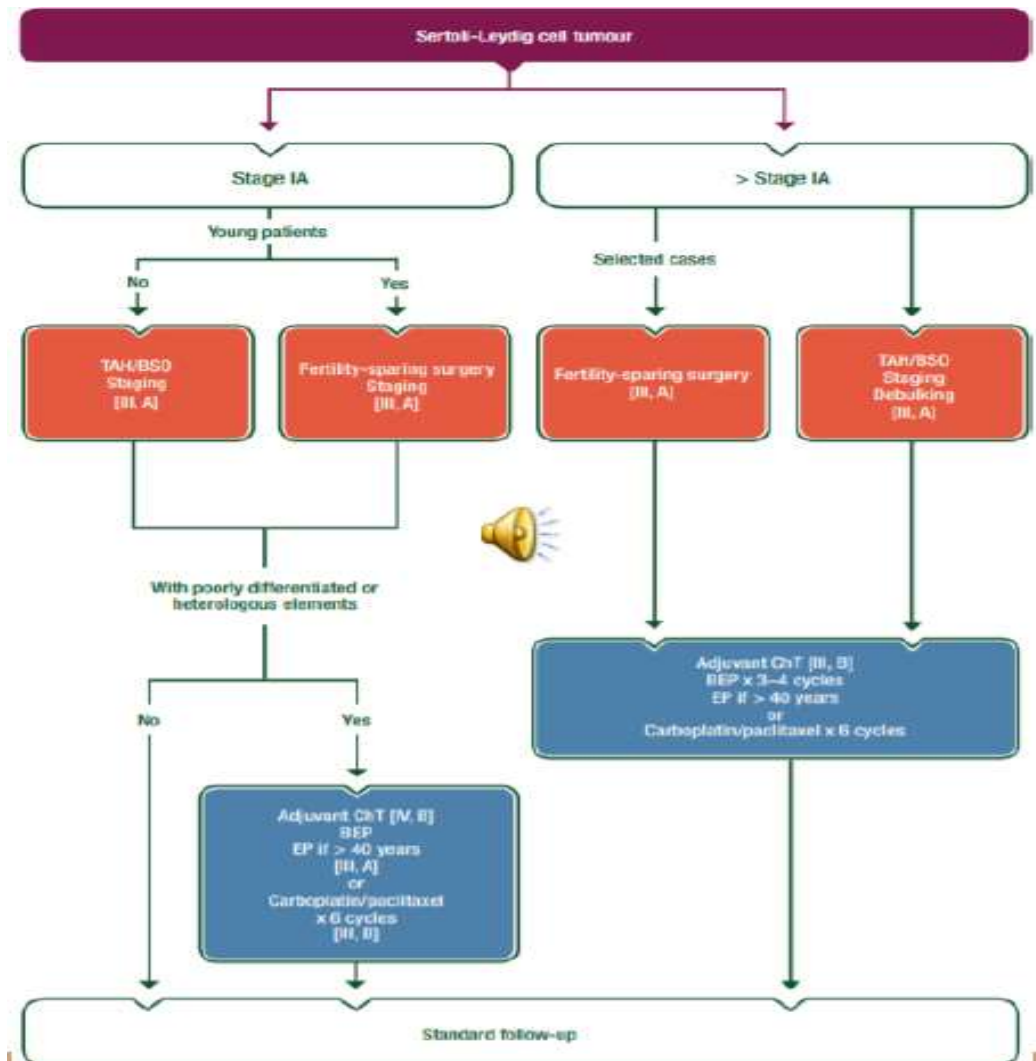
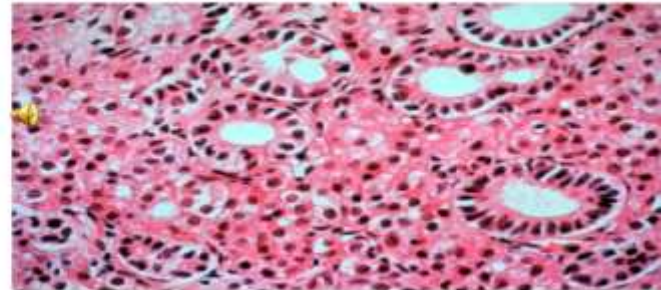
## Granuloza cell tumor

- ❖ Adultni (95%) i juvenilni tip
- ❖ Estrogen produkujući
- ❖ Stadijum I u 85-90% slučajeva
- ❖ Niskog gradusa
- ❖ Promene na endometrijumu kao posledica hormonske stimulacije



## Sertoli-Lejdigovi tumor

- ❖ Testosteron - virilizacija
- ❖ U većini slučajeva benigni
- ❖ Arenoblastom, androblastom





## Take home message

1. Distribucija oboljenja u mlađoj populaciji
2. Tumor markeri
3. Lečenje:
  - a. Fertility sparing hirurgija
  - b. Senzitivni na hemio- i radioterapiju
4. Dijagnoza najčešće u I stadijumu bolesti



## Refereneca

### CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

## Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>

I. Ray-Coquard<sup>1</sup>, P. Morice<sup>2</sup>, D. Lorusso<sup>3</sup>, J. Prat<sup>4</sup>, A. Oaknin<sup>5</sup>, P. Pautier<sup>2</sup> & N. Colombo<sup>6</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Committee\*

<sup>1</sup>Centre Leon Bérard, University Claude Bernard Lyon 8, GINECO group, Lyon; <sup>2</sup>Gustave Roussy & GINECO group, Villejuif, France; <sup>3</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; <sup>4</sup>Hospital de Sant Pau, Autonomous University of Barcelona; <sup>5</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHO), Barcelona, Spain; <sup>6</sup>University of Milan-Bicocca and European Institute of Oncology, Milan, Italy

\*Correspondence to: ESMO Guidelines Committee, ESMO Head Office, Via L. Tacchini 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland. E-mail: clinicalguidelines@esmo.org

<sup>†</sup>Approved by the ESMO Guidelines Committee August 2008, last update December 2017. This publication supersedes the previously published version—Ann Oncol 2012; 23(suppl 7): vi20–vi26.