



Masterclass ginekološke onkologije – New horizon II
Abstract book



*Kongresna sala, Institut za onkologiju Vojvodine, Put dr Goldmana 4
Sremska Kamenica
07.06. 2024.*



PROGRAM KONTINUIRANE EDUKACIJE

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
09:00-09:20	Primarna i sekundarna prevencija raka grlića materice Sadašnjost	predavanje	Prof dr Goran Dimitrov MF Skopje, S.Makedonija
09:20-09:40	Dijagnostika i tretman prekanceroznih lezija vulve. Kad praćenje, kad ekscizija ?	predavanje	Prof dr R. Živadinović. MF Niš, Srbija
09:40-10:00	Vrste tretmana prekanceroznih lezija grlića. Zašto baš LLETZ	predavanje	doc dr D.Butorc,/ / asist I.Stojanović MF Zagreb, Hrvatska
10:00-10:20	Dileme i prepreke u patohistološkoj dijagnostici prekanceroznih lezija ženskog genitalnog sistema	predavanje	prof dr T. Ivković Kapicl, MF Novi Sad, Srbija
10:20-10:30	Specijalizanti pitaju	diskusija	
10:50-11:10	Mesto imidzinga u savremenoj ginekološkoj onkologiji	predavanje	Prof dr N. Prvulović Bunović, MF Novi Sad, Srbija
11:10-11:30	Klinčka primena nove FIGO klasifikacije karcinoma endometrijuma-	predavanje	Doc dr L. Nejković, MF Beograd, Srbija
11:30-11:50	Minimalna invazivna hirurgija u ginekološkoj onkologiji-	predavanje	mr. sci med dr P. Radlović IORS, Srbija
11:50-12:10	Potencijalne hiruške komplikacije MIH u ginekološkoj onkologiji-	predavanje	mr sci med M Popović KC Banja Luka, R Srpska, BIH
12:10-12:30	Specijalizanti pitaju	diskusija	
	SESIJA MLADI ONKOLOZI/ESGO VODIČI		
12:30-12:45	Karcinom vulve i vagine	predavanje	Prof dr A.Mandić/ Asist dr B Gutić Vukobrat, Mf Novi Sad, Srbija
12:45-13:00	Onkofertilitet.Karcinom endometrijuma-	predavanje	Prof dr K.Jeremić Stefanović/Asist dr I.Pilić, MF Beograd, Srbija
13:00-13:15-	Molekularna klasifikacija karcinoma endometrijuma: mesto moderne patologije	predavanje	Prof dr T.Ivković-Kapicl/ Asist dr N.Stanulović, MF Novi Sad, Srbija

14:00-14:20	Onkofertilitet u savremenoj ginekološkoj onkologiji- osvrt u Srbiji	predavanje	Prof dr K. Jeremić Stefanović, MF Beograd, Srbija
14:20-14:40	Borderline tumori jajnika- osnovni principi hirurškog stadiranja i lečenja u okviru onkofertiliteta	predavanje	Doc d M. Pantelić, MF Novi Sad,Srbija
14:40-15:00	Ima li mesta ili ne hormonskoj supsticionoj terapiji kod pacijentkinja lečenih od ginekoloških maligniteta.	predavanje	Prof dr D.Tomić Naglič , MF Novi Sad,Srbija
15:00-15:20	Detekcija SLN u ginekološkoj onkologiji- endometrijum/cerviks	predavanje	Prof dr B Kobal/ Asist V.Janša MF Ljubljana, Slovenija
15:20 - 15:30	Specijalizanti pitaju	diskusija	
	SESIJA MLADI ONKOLOZI/ESGO VODIČI		
15:30-15:45:	Karcinom grlića materice-up date	predavanje	Doc dr M.Klarić/ Asist dr Đ. Despot, MF Rijeka, Hrvatska
15:45-16:00:	Karcinom endometrijuma-	predavanje	Prof dr A Mandić/ Asist dr S. Maričić, MF Novi Sad, Srbija
16:10-16:30	Uloga BRCA testiranja (somatsko/ germinativno), HRD sa ginekološko onkološkog aspekta;	predavanje	dr sci med dr R. Janković, IORS, Srbija
16:30-16:50	PARP inhibitori u lečenju karcinoma jajnika;	predavanje	Prim. dr sci med dr M. M. Kovačević, IORS, Srbija
16:50-17:10	Novi pogledi lečenja rekurentnog /metastatskog karcinoma grlića materice	predavanje	dr L Pavlović, IORS, Srbija
17:10-17:30	Novi pogledi lečenja rekurentnog /metastatskog karcinoma endometrijuma	predavanje	Prim dr A.Karaferić
17:30 - 17:40	Specijalizanti pitaju	diskusija	
17:40-18:00	Savremena radioterapija u lečenju ginekološkog maligniteta- osvrt u Srbiji	predavanje	doc dr O.Ivanov, MF Novi Sad Srbija
18:00-18:20	Savremena brahiterapija u ginekološkoj onkologiji-	predavanje	doc.dr A. Tomašević MF Beograd, Srbija
18:20-18:40	Komplikacije radioterapije	predavanje	dr J. Ličina, IOV, Srbija
18:40-18:50	Specijalizanti pitaju	diskusija	

SPISAK ČLANOVA NAUČNOG I/ILI PROGRAMSKOG ODBORA KONTINUIRANE EDUKACIJE

1. Prof dr Aljoša Mandić, Institut za onkologiju Vojvodine, Predsednik UGOSa, Srbija
2. Prof dr Vesna Kesić, Klinički Centar Srbije, GAK,Srbija
3. Prof dr Srđan Đurđević, OB Sombor, Univerzitete Novi Sad, Srbija
4. Prof dr Vladimir Pažin, GAK Narodni Front, Srbija
5. Prim mr sci med dr Petar Radlović, IORS, Srbija
6. Asist dr sci med dr Lazar Nejković, GAK Narodni Front, Srbija

PREDAVAČI

1. Prof dr Goran Dimitrov, S.Makedonija
2. Prof dr Radomir Živadinović, Srbija
3. Prof dr Tatjana Ivković Kapicl, Srbija
4. Prof dr Nataša Prvulović Bunović, Srbija
5. Prof. Dr Katarina Jeremić Stefanović, Srbija
6. Prof dr Aljoša Mandić, Srbija
7. Prof dr Dragana Tomić Naglič, Srbija
8. Prof dr Borut Kobal, Slovenija
9. Doc dr Dražan Butorac, Hrvatska
10. Doc dr Lazar Nejković, Srbija
11. Doc. dr Miloš Pantelić, Srbija
12. Doc dr Olivera Ivanov, Srbija
13. Doc dr Aleksandar Tomašević, Srbija
14. Doc.dr Marko Klarić, Hrvatska
15. Mr sci med dr Petar Radlović, Srbija
16. dr sci med dr Radmila Janković, Srbija
17. Mr.sci med dr Miroslav Popović, R Srpska, BIH

18. Asist. dr Jelena Ličina, IOV, Srbija
19. Klinički asist. Dr sci med dr Marijana Milović-Kovačević, Srbija
20. dr Lidija Pavlović , Srbija
21. Asist dr Ivana Stojanović, Hrvatska
22. Asist dr Slobodan Maričić, Srbija
23. Asist dr Bojana Gutić Vukobrat, Srbija
24. Asis dr Igor Pilić, Srbija
25. Asist dr Nevena Stanulović, Srbija
26. Asist dr Đuro Despot, Hrvatska
28. Asist dr Vid Janša, Slovenija
27. dr Ivana Stojanović, Hrvatska
27. Prim dr Anđela Karaferić, Srbija

PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF CERVICAL CARCINOM – PRESENT STATE

Goran Dimitrov

University Clinic of Obstetrics and Gynecology - Skopje, North MACEDONIA

In 1996, 3 organizations - the World Health Association, the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia and the National Institutes of Health Consensus Conference on Cervical Cancer recognised the role of human papillomavirus (HPV) in cervical cancer development. Over 90% of cases of cervical cancer are associated with human papillomavirus (HPV) and the risk of cancer varies among the different HPV strains. Fortunately, cervical cancer can be prevented through HPV vaccination and screening, which include Papanicolaou (Pap) and HPV DNA tests. The combination of screening and HPV vaccination could prevent up to 93% of cervical cancers. Still, gaps remain. Women at the highest risk are often not screened and HPV vaccination rates among adolescents remain low. WHO adopted a global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer. The strategy sets the following target indicators (the 90-70-90 targets): 90% of girls vaccinated against HPV by the age of 15; 70% of women having undergone primary screening by the age of 35 and, for the second time, 45; 90% of women with precancerous cervical lesions and 90% of women with invasive cancer timely treated. Global coverage for the first dose of HPV in girls raised from 16% in 2021 to 21% in 2022. (For example: Coverage of yellow fever vaccine in the countries at risk of it is 48%, well below the 80% coverage that is recommended).

HPV self-sampling has high sensitivity and specificity, similar to that of HPV testing conducted by a physician or nurse. HPV self-sampling can also facilitate cervical screening in health centers where there is limited capacity for screening, such as no physicians, no gynecological tables or no vaginal specula. Nowadays, the most common ways to ensure the timely and effective treatment of precancerous cervix lesions include studying targeted treatment strategies, identifying early molecular markers and determining the effect of vaginal microbiota on virus clearance. One of the important things for the future is implementing AI (artificial intelligence) in the mechanism of screening strategies

References:

1. Global H.I.V. *WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention*. 2nd ed. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2021. Hepatitis and Sexually Transmitted Infections Programmes, Guidelines Review Committee, Sexual and Reproductive Health and Research; p. 115.
2. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem, WHO 2020 ISBN: 9789240014107
3. Pooja Bansil , Scott Wittet , Jeanette L Lim et al. Acceptability of self-collection sampling for HPV-DNA testing in low-resource settings: a mixed methods approach, *BMC Public Health* 2014, 14:596
4. Hou X, Shen G, Zhou L, Li Y, Wang T, Ma X. Artificial Intelligence in Cervical Cancer Screening and Diagnosis. *Front Oncol*. 2022 Mar 11;12:851367.
5. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev*. 2020 Jan;8(1):28-37

Dijagnostika i tretman prekanceroznih promena na vulvi .Kad praćenje , kad ekscizija ?

R.Živadinović , A . Petrić , A. Živadinović. L Živadinović

Ginekološko akušerska klinika – Niš

Vulvarna intrapeitlna neoplazija (VIN) je neinvazivna skvamozna lezija sa proliferacijom abnormalnih (atipičnih) keratinocita vulvarnog epiderma bez invazije bazalne membrane , koja predstavlja prekursor skvamoznog karcinoma vulve .S obzirom da ove promene daju različite kožne kliničke manifestacije i da za njih ne postoji preporučeni skrining test ,neophodna je pažljiva dijagnostika i histopatološka evaluacija biopsijom svih promena u boji ili pigmentaciji na vulvi u novou ili iznad nivoa kože .

Klasifikacija ovih promena se menjala zadnjih 100 godina kako je dolazilo do boljeg razumevanja etiopatogeneze ovih promena .

The College of American Pathologists (CAP) i American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) 2012 godine publikuju Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) guidelines u kome sve lezije koje zahvataju cervix, vulvu, vaginu, anus, perineum i penis deli u dve kategorije (1) low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), i (2) high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) . LSIL je ekvivalentna VIN 1 ravnim kodilomima a HSIL VIN II i III .

2015 Internacional Soociety for the Study of Vulvovaginal Disease ISSVD modifikuje ovu klasifikaciju i uvodi novi posebni entitet diferentovanog VINa , Tako da se nakon ove modifikacije sve vulvarne lezije dele na:

Vulvar LSIL (ravni kodilomi i VIN I)

Vulvar HSIL (VIN usual type – u VIN – VIN II i III) i diferentovani VIN (d VIN – VIN simplex type) .

Vulvarne LSIL promene ne predstavljaju prave prekursore karcinoma vulve već amo produktivnu manifestaciju HPV infekcije i treba ih tretirati kao kondilome .

Sa druge strane prave prekoanceroze vulve VIN , se sada diferenciraju u dva potpuno odvojena entiteta : u . VIN i d. VIN . Ovi patohistološki entiteti se razliku kako po etipatoogenezi tako i po kliničkom toku i onkogenom potencijalu .

Usual VIN je izazvan HPV infekcijom (u 72 / 100 %) najčešće HPV 16 , 18 i 33 . Često je udružen sa drugim HPV anogenitalnim lezijama .Oko 18 % pacijentkinja sa uVINam ima i leziju na anusu ili donjem genitalnom traktu (11) uVIN Ima nizak potencijal progresije u invazivni karcinom (oko 20 %) Imunohistohemiski marker pokazuju pozitivnost na p16 marker a negativnost p53 marker . Javlja se češće kod mlađjih žena sa pikom incidence oko 40 godina.

Diferentovani VIN je redak i čini oko 5 % svih VIN promena , Udružen je sa hroničnim inflamatornim promenama na koži vulve (Lichen) i za razliku od uVIN ima veći potencijal progresije u invazivni karcinom vulvae (IKV) . Rizik od invazivnog karcinoma kod dVINa se kreće od 33 dp 86 % sa vremenom progresije od 9 do 23 meseci / Imunohistoemiski marker pokazuju pozitivnost na 53 marker anegativnost na p16 . Javljas e češće kod starijih žena sa pikom incidence oko 60 godina .

Patofiziologija u VIN a se bazira na HPV infekciji integraciji virusnih onkogeni E6 i 7 koji interferiraju sa normalnim ćelijskim ciklusom . Sa druge strane u patofiziologiji d VINa je hronična inflamacija oksidativni sres i mutacija tumor supresora p53 .

Histopatološki uVIN karakteriše proliferacija atipičnih ćelija od bazalnog sloja ćelijama oskudne citoplazme i velikih tamnih jedara često udružena sa koilocitozom . Sa druge strane d VIN karakteriše parakertoza nuklerana atipija sa velikim jedrom i prominentnim nukleolusom i preturna maturacija bazalnih ćelija sa eozinofilnom citoplazmom .

Klinički se VIN manifestuje kao multifokalne lezije u vidu belih , crvenih , sivih ili pigmentiranih plakova ili bradavica . u VIN je najčešće multifokalan lokalizovan u perdelu introitusa I velikih usana . d VIN se manifestuje u vidu unifokalnog solitarenog crvenog i belog plaka često na tereneu hronične dermatoze (lichena) .

Kolposkopska dijagnostika se vrši sa 5 % sirčetnom kisleinom i Toluidinskom solucijim i pokazuje nsiku specifičnost .

Diferencijalna dijagnoza sa Herpesom , Candidom , Kondilomima ,Psorijazom . Seboroičnom keratozom .

Što se tiče tretmana . idelan tretman VINa bi bio kompletna destrukcija promene , kupiranje simpotoma i prezervacija izgleda i funkcije vulve . Tretman može biti hiruški , medikamentozni I ekspektativni .

u VIN se može lečiti hiruški nožem ili elektrohiruškim nožem sa marginom 5 mm u širinu i 3 mm u dubinu u odnosu na promenu . Alternativa je tretman laserom ili medikamentozni tretman loklanim imunomodulatorima I antivirsunim lekovima (Imiqvamid i Cidoflovir) koji daju

kompletnu remisiju u preko 50 % .Nuspojava su iritacija i ulceracije . Za dVIN terapijski izbor je ekscizija .

U slučaju netretiranja uVIN može preći u IK narednih 6 do 7 godina a dVIN u naredne 2 do 4 godine . Neophodan je redovni tretman na 6 meseci narednih 5 godina .

Prevenција : HPV vakcina i lečenje hroničnih dermatoza (pre svega kortikoterapija jednom nedelno)

U budućnosti će se verovatno veća pažnja u terapijskom smislu dati lokalnoj topičnoj imunomodulatornoj i antivirusnoj terapiji , kao prvoj terapijskoj liniji . Hiruški tretman bi trebalo da bude rezervisan za pacijentkinje koje odgovore parcijalno ili ne odgovore na lokalnu konzervativnu terapiju . Svakako će ipak pri donošenju odluke posebna pažnja da se posveti individualnom aspektu koji bi uključivao , imunološki status , histološki tip VIN a , proširenost promene , godine života , HPV status I saglasnost pacijentkinje .

Reference

1. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol.* 2001; 20: 16–30.
2. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK i sar. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *J Low Genit Tract Dis.* 2016; 20: 11–4.
3. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN i sar. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 1018–22.
4. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IAM, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 68: 131–56.
5. Léonard B, Kridelka F, Delbecq K i sar. A clinical and pathological overview of vulvar condyloma acuminatum, intraepithelial neoplasia, and squamous cell carcinoma. *BioMed Res Int.* 2014; 2014: 480573.
6. Bonvicini F, Venturoli S, Ambretti S I sar. Presence and type of oncogenic human papillomavirus in classic and in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and keratinizing vulvar squamous cell carcinoma. *J Med Virol.* 2005; 77: 102–6.
- 7 van Beurden M, ten Kate FJ, Smits HL i sar. Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus. *Cancer.* 1995; 75: 2879–84.
8. del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2013; 62: 161–75.
9. Maniar KP, Ronnett BM, Vang R I sar. Coexisting high-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and condyloma acuminatum: independent lesions due to different HPV types occurring in immunocompromised patients. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 53–60.

10. Committee on Gynecologic Practice of American College Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 509: Management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2011; 118: 1192–4.
11. Wellenhofer A, Brustmann H. Expression of human telomerase reverse transcriptase in vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study with survivin and p53. *Arch Pathol Lab Med.* 2012; 136: 1359–65.
12. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 429–41.
13. Hoevenaars BM, van der Avoort IA, de Wilde PC I sar. A panel of p16(INK4A), MIB1 and p53 proteins can distinguish between the 2 pathways leading to vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2008; 123: 2767–73.
14. Santos M, Montagut C, Mellado B I sar. Immunohistochemical staining for p16 and p53 in premalignant and malignant epithelial lesions of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2004; 23: 206–14.
15. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 1319–26.
- 16 van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol.* 2005; 97: 645–51.
17. Management of vulvar intraepithelial neoplasia. Committee Opinion No. 675. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2016; 128: e178–82.

Vrste tretmana prekanceroznih lezija grlića. Zašto baš LLETZ

D. Butorac, I. Stojanović

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Karcinom vrata maternice je najčešći genitalni karcinom žena, a razvija se iz premalignih promjena vrata maternice koje se nalaze u transformacijskoj zoni. U Republici Hrvatskoj u posljednjih 10 godina zabilježeno je oko 700 karcinoma in situ i cervikalnih displazija visokog stupnja godišnje. Po pojavnosti u Hrvatskoj karcinom vrata maternice je na trećem mjestu svih karcinoma kod žena, a prosječna dob dijagnosticiranja je 56 godina.

Premaligne promjene vrata maternice moguće je liječiti ekscizijskim metodama (LLETZ, konizacija hladnim nožem) ili ablacijskim metodama (krioterapija, laserski).

LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) je minimalno invazivni zahvat kojim se odstranjuje displazija vrata maternice, tj. transformacijska zona vrata maternice niskovoltaznom električnom omčom koja istovremeno reže i koagulira. Uspješnost je veća od 90%. U KBC Sestre Milosrdnice LLETZ se izvodi u sklopu jednodnevne kirurgije i sam postupak traje 10-15 minuta. Zahvat se izvodi u lokalnoj anesteziji što omogućuje postoperativni boravak u bolnici u trajanju od najviše 2 sata. Lokalna analgezija s hemostazom se postiže submukoznom intracervikalnom primjenom artikainklorid adrenalinkloridom (epinefrinkloridom). Obzirom na širinu i dubinu promjene, a sukladno kolposkopskom nalazu i vizualizaciji TZ (transformacijske zone), potrebno je izabrati prikladnu dijatermijsku omču kojom se odstrani displastično promijenjeni dio vrata maternice u obliku konusa, nakon čega se učini ekskolekcija ostatnog endocervikalnog kanala. Na kraju zahvata kuglastom sondom se učini koagulacija rubova i postiže hemostaza, ali se termički uništava i eventualna ostatna promjena na vratu maternice.

U Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBC Sestre milosrdnice od 1995.-2023. godine učinjeno je 2.389 LLETZ zahvata i 1.457 konizacija hladnim nožem. Retrospektivno smo analizirali broj i vrstu ekscizijskih zahvata u razdoblju od 2012-2020 g. Kod LLETZ-a pozitivne ekscizijske margine su se nalazile u 29.7% slučajeva dok kod konizacije nožem u 19.3%. Kontrola kod oba zahvata je 6 mjeseci nakon zahvata i uključuje HPV bris i PAPA test. U KBC Sestre milosrdnice 78% pacijentica je bilo HPV HR negativno, a gotovo 70% je imalo uredan PAPA test. Samo 4% pacijentica imalo je HSIL nalaz na PAPA testu 6 mjeseci nakon ekscizijskog zahvata. LLETZ je maksimalno pošteđan kirurški zahvat sa visokim uspjehom, niskim troškovima i kratkim boravkom u bolnici. Metoda izbora je za žene svih dobnih skupina, a posebnu prednost mu dajemo kod nerotkinja.

Reference

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017., Bilten 42, Zagreb, 2020.
2. Karl U. Petry, Management options for cervical intraepithelial neoplasia, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Volume 25, Issue 5, 2011, Pages 641-651, ISSN 1521-6934, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.04.007>.
3. Butorac D, Škrtić B, Čukelj M, Kuna K, Djaković I. TWENTY-YEAR EXPERIENCE WITH LARGE LOOP EXCISION OF THE TRANSFORMATION ZONE AT SESTRE MILOSRDNICE UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE. *Acta Clin Croat*. 2019 Sep;58(3):463-466. doi: 10.20471/acc.2019.58.03.09. PMID: 31969758; PMCID: PMC6971807.
4. van der Heijden E, Lopes AD, Bryant A, Bekkers R, Galaal K. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 6;1(1):CD010757. doi: 10.1002/14651858.CD010757.pub2. PMID: 25562623; PMCID: PMC6457759.
5. Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, Salanti G, Efthimiou O, Raftis N, Bowden S, Paraskevaidi M, Aro K, Arbyn M, Bennett P, Nieminen P, Paraskevaidis E, Kyrgiou M. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol*. 2020 Feb;31(2):213-227. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.004. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31959338; PMCID: PMC7479506.4

Dileme i prepreke u interpretaciji citološko/histološkog nalaza prekanceroznih lezija

T. Ivković Kapić

Institut za onkologiju Vojvodine, Srbija

Najčešće prekancerozne promene koje se dijagnostikuju u u ginekološkoj patologiji su intraepitelijalne skvamozne lezije grlića materice. Ove promene su u preko 95% slučajeva povezane sa infekcijom humanim papiloma virusom (HPV). Iako je dijagnostika intraepitelijalnih lezija grlića definisana jasnim morfološkim kriterijumima, kao pomoć u interpretaciji nalaza koriste se dodatni imunohistohemijski markeri. P16 je imunohistohemijski marker onkogenog HPV i njegova blok pozitivnost favorizuje dijagnozu visoko stepene intraepitelijalne neoplazme. Najčešće se p16 koristi u paru sa Ki67. Cervikalne i vulvarne prekancerozne lezije dele mnoge zajedničke karakteristike, ali među njima postoje i značajne razlike. Endometrijalne biopsije/kiretaže predstavljaju jednu od najčešćih vrsta materijala u patohistološkim laboratorijama. Prekancerozna lezija endometrioidnog karcinoma (tip 1) je hiperplazija endometrijuma sa atipijom/endometrioidna intraepitelijalna neoplazija (EIN). Kriterijumi za dijagnozu EIN postoje ali nisu uvek lako primenjivi i problemi u interpretaciji nalaza mogu biti raznoliki. Najčešća diferencijalna dijagnoza EIN je invazivni dobro diferentovani endometrioidni karcinom i hiperplazija bez atipije.

Dijagnostika prekanceroznih lezija ženskog genitalnog trakta je kompleksna, zahteva logičan pristup i striktnu primenu dijagnostičkih kriterijuma. Preduslov za decidiranu i nedvosmisleno šatpistološku dijagnozu je reprezentativan uzorak praćen kliničkim podacima od interesa.

Reference

1. Vink FJ, Dick S, Heideman DAM, et al. Classification of high-grade cervical intraepithelial neoplasia by p16ink4a, Ki-67, HPV E4 and FAM19A4/miR124-2 methylation status demonstrates considerable heterogeneity with potential consequences for management. *Int. J. Cancer.* 2021; 149: 707–716.
2. Redman R, Rufforny I, Liu C et al. The Utility of p16Ink4a in Discriminating Between Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 and Nonneoplastic Equivocal Lesions of the Cervix. *Arch Pathol Lab Med* 1 May 2008; 132 (5): 795–799.
3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Young RH, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
4. Allison KH, Reed SD, Voigt LF, et al. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol.* 2008;32:691–698.

МЕСТО ИМИЦИНГА У САВРЕМЕНОЈ ГИНЕКОЛОШКОЈ ОНКОЛОГИЈИ

Наташа Првуловић Буновић

Институт за онкологију Војводине, Србија

Гинеколошки малигнитети су традиционално стадирано клинички, али уз напредак технике и технологије методе савремене радиологије омогућавају клиничару поузданије и брже долажење до дијагнозе. У рутинском раду радиолози стадирају ове малигнитете помоћу техника: ЦТ, МРИ И ПЕТ-ЦТ-а. Имицинг има улогу у откривања болести, карактеризацији и прецизној локализацији патолошког процеса, преко праћења ефеката примењене терапије до процене локалне и регионалне дисеминације. Гинеколошки малигнитети су у Србији једни од чешћих малигнитета, са доминацијом цервикалне патологије. Имицинг технике имају задатак да повећају сензитивност и специфичност клиничког прегледа и у рутинској су употреби на Онколошком институту Војводине (ИОВ). Овим процедурама се излажу пацијенткиње након клиничког прегледа, патохистолошке или цитолошке верификације тумора. Најважнију задатак имицинга је процена локалне екстензије уоченог малигнитета, која уз клиничку *FIGO* класификацију опредељује врсту третмана који ће се применити. Напредак у имицинг техникама побољшао је визуализацију гинеколошких неоплазми, лимфонодалну захваћеност и дисеминацију у околне органе. Својом могућношћу да процене удаљене лимфонодалне или висцералне метастазе ЦТ, ПЕТ-ЦТ и МРИ имају круцијалну улогу у менаџменту ове патологије. МРИ има етаблиран клинички значај због своје супериорна тривне и контрастне резолуције и високе могућности мекоткивне диференцијације, па представља методу избора у стадирању и процени ефеката примењене терапије. МРИ интегрише нове функционалне секвенце снимања: *DCE-MRI* и *DWI-MRI*. *DCE* се постиже репетитивним пресецима са високом временском резолуцијом пре и током апликовања контраста и тако нам пружа додатне информације о туморској микроваскулатури. *DWI* омогућава карактеризацију тумора на основу различите дифузије молекула воде на ћелијском нивоу што се може квантификовати помоћу *apparent diffusion коефицијента (ADC)*. ЦТ фузионисан са ПЕТ-ом нема место у иницијалној дијагностици цервикалне или ендометријалне патологије, али је високо поуздана метода у детекцији оваријалне патологије, рекурентне болести репродуктивног система и у детекцији удаљених метастазе. Поред дијагностике радиолози имају све чешћи задатак да врше процедуре имицингом вођених перкутаних биопсија. Едукацијом већег броја радиолога ове интервенције ће се на ИОВ уврстити у рутински рад како би се повећао број пацијенткиња које релативно брзо могу доћи до патохистолошке дијагнозе.

Референце

1. Peritumoral Enhancement for the Evaluation of Myometrial Invasion in Low-Risk Endometrial Carcinoma on Dynamic Contrast-Enhanced MRI. Cui T, Shi F, Gu B, Jin Y, Guo J, Zhang C, Ren J, Yue Y. *Front Oncol.* 2022 Jan 17;11:793709.
2. Serous borderline ovarian tumours: an extensive review on MR imaging features. Sahin H, Akdogan AI, Smith J, Zawaideh JP, Addley H. *Br J Radiol.* 2021 Sep 1;94(1125):20210116.
3. The Role of Imaging in Cervical Cancer Staging: ESGO/ESTRO/ESP Guidelines (Update 2023). Fischerova D, Frühauf F, Burgetova A, Haldorsen IS, Gatti E, Cibula D. *Cancers (Basel).* 2024 Feb 14;16(4):775.
4. Endometrial carcinoma: use of tracer kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI for preoperative risk assessment. Ye Z, Ning G, Li X, Koh TS, Chen H, Bai W, Qu H. *Cancer Imaging.* 2022 Mar 9;22(1):14.
5. Neoadjuvant chemotherapy induces an elevation of tumour apparent diffusion coefficient values in patients with ovarian cancer. Reijonen M, Holopainen E, Arponen O, Könönen M, Vanninen R, Anttila M, Sallinen H, Rinta-Kiikka I, Lindgren A. *BMC Cancer.* 2023 Apr 1;23(1):299.

Klinčka primena nove FIGO klasifikacije karcinoma endometrijuma

L. Nejković

GAK Narodni Front, Srbija

Endometrijalni kancer je na 7. mestu među svim karcinomima žena, a većina slučajeva se javlja između 65 i 75 godina starosti. U Evropi, karcinom materice zauzima 4 mesto među ženskim neoplazmama, sa incidencijom do 20,2/100.000 i stopom mortaliteta 2,0-2,7/100.000. Ovo odstupanje je zbog činjenice da je 80% oboljenja ograničeno na matericu pri postavljanju dijagnoze i ima krvarenje u postmenopauzi, što dovodi do brze dijagnostike. Karakterističan je za visoko/srednje razvijene zemlje. Faktori rizika za nastanak uključuju indeks telesne mase (BMI), hipertenzija, hiperinsulinemija i produženo izlaganje estrogenu bez suprotstavljanja progesteronu (često povezan sa nuliparitetom i neplodnošću povezanim sa sindromom policističnih jajnika ili upotrebom tamoksifena). Stope mortaliteta su se u proseku povećavale za 1,9% godišnje, uglavnom zbog sve veće incidence gojaznosti, poznatog faktora rizika za najčešći tip I endometrijalnog karcinoma. Endometrijalni karcinom se tradicionalno klasifikuje u dva podtipa prema njihovim histopatološkim karakteristikama (tip 1 i 2). Ovaj sistem klasifikacije je, međutim, u prelaznom periodu i zamenjuje se jasno definisanim sistemom zasnovanim na molekularnim fenotipovima. Iako je >90% endometrijalnog karcinoma sporadično, 5%-10% je nasledno, obično kao deo sindroma naslednog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma (HNPCC) ili Sy Lynch. Žene sa HNPCC imaju desetostruki rizik od razvoja endometrijalnog karcinoma, kao i povećan rizik od raka debelog creva i jajnika. To su obično mikrosatelitsko nestabilni tumori i imaju tendenciju da se javljaju u mlađoj dobi. Endometrioidni podtip je kategorisan kao tip I, dok su svi ostali histološki podtipovi klasifikovani kao kanceri tipa II. Karcinomi tipa II su bili povezani sa većim rizikom od relapsa u poređenju sa tipom I. Tumori se ocenjuju prema kriterijumima koje je definisala Međunarodna federacija ginekologije i akušerstva (FIGO). Pored stepena zrelosti, višestruki faktori su tradicionalno identifikovani kao visoki rizik za recidiv bolesti su: histološki podtip, invazija miometrijuma, zahvaćenost strome grlića, zahvaćenost adneksa, invazija limfovaskularnog prostora (LVSI), metastaze u limfnim čvorovima i prečnik tumora >2 cm, zahvaćenost seroze materice i molekularna klasifikacija. Poslednjih godina postaje sve jasnije da tradicionalnoj klasifikaciji nedostaje ponovljivost i daje heterogene molekularne grupe koje ometaju napredak i primenu precizne medicine. Ovo je posebno važno, uglavnom problematično za buduća klinička ispitivanja sa ciljanim pristupima koji će zahtevati uključivanje kancera sa molekularnim sličnostima. Od objavljivanja poslednjeg FIGO sistema za određivanje karcinoma endometrijuma 2009. godine, pojavila se znatna količina novih 2 informacija koje bolje definišu patologiju i molekularne nalaze u odnosu na tip karcinoma endometrijuma. Pored toga, prijavljeni su novi tretmani, rezultati kliničkih ispitivanja

i prognostički podaci i podaci o preživljavanju koji su u korelaciji sa patološkim i hirurškim nalazima. Stoga je FIGO utvrdio da su modifikacije i ažuriranja sistema opravdani kako bi odražavali ove nove nalaze i podatke. Svrha revizije FIGO sistema je da uvede suštinske nove objavljene dokaze. Cilj je poboljšati jasnoću različite biološke prirode karcinoma endometrija sa različitim prognostičkim ishodima, bolje definisati ove prognostičke grupe i stvoriti podfaze koje daju prikladnije hirurške, radijacione i sistemske terapije. Kao i kod svih sistema stadijuma, evolucija ažurirane klasifikacije mora biti zasnovana na rezultatima kliničkih studija.

Reference:

1. Berek JS, Guiu XM, Creutzberg C, Fotopoulou C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;162:383–394.
2. Zhao S, Chen L, Zang Y, Liu W, Liu S, Teng F, Xue F, Wang Y. Endometrial cancer in Lynch Syndrome. *Int J Cancer.* 2022 Jan 1;150(1):7-17.
3. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, Lee NK, Moroney JW, Son CH, Tatebe K, Veneris JL. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jul;69(4):258-279
4. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology.* 2020 Jan;76(1):52-63.
5. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2020 Jan;39(1):26-35.

Minimalna invazivna hirurgija u ginekološkoj onkologiji

P. Radlović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Srbija

Primena minimalno invazivne hirurgije u ginekološkoj onkologiji predstavlja već godinama standardan pristup u lečenju najvećeg broja pacijentkinja sa ginekološkim malignim tumorima. Prednosti laparoscopske hirurgije su brojne u odnosu na otvorenu hirurgiju u mnogim aspektima. Najveći značaj laparoscopske hirurgije je kod lečenja pacijentkinja sa endometrijalnim karcinomom obzirom da je više studija faze III potvrdile onkološku i hiruršku bezbednost ovakvog pristupa. Kod pacijentkinja sa endometrijalnim karcinomom, osim laparoscopske histerektomije i adnektomije, bolest se laparoscopski hirurški stažira što podrazumeva najčešće sentinel biopsiju limfnih čvorova ili disekciju pelvičnih, ređe paraaortokavalnih limfnih čvorova. Primena laparoscopske hirurgije kod cervikalnog karcinoma se danas najviše primenjuje kod hirurgije sa popštedom fertiliteta, a nakon LACC studije značajno manje kao laparoscopska radikalna histerektomija. Borderline ovarijalni tumori se najčešće hirurški leče laparoscopski. Kod ovarijalnog karcinoma laparoscopska hirurgija se koristi u evaluaciji bolesti i proceni operabilnosti pacijentkinja kod kojih se planira inicijalna ili odložena citoreduktivna hirurgija pre svega kako bi se isključila difuzna karcinomatosa. Takođe se primenjuje kod početnog ovarijalnog karcinoma i predstavlja pogodan pristup za lečenje kao i za hirurško stažiranje bolesti. Sve češće se primenjuje i kod odložene citoreduktivne hirurgije (nakon primene hemioterapije) kod selektovanih grupa pacijentkinja kod kojih se radi citoredukcija izdvojenih segmenata abdomena.

Reference:

1. Fagotti A, Vizzielli G, Costantini B, et al. Laparoscopic surgery in advanced ovarian cancer: A systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(9):1500-1506.
2. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;154(3):622-625.
3. Bristow RE, Rall K, Trimble E, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on gynecologic cancer care. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(6):289-300.
4. Zakhireh J, Zangeneh M, Jafari R, et al. Mini-laparoscopy versus conventional and robotic surgery: A systematic review and meta-analysis of outcomes in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(8):1267-1277.
5. Corrado G, Cutillo G, Bruno V, et al. Minilaparoscopy in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(8):1261-1266.

Potential surgical complications of MIS in gynecologic oncology

M Popović

UKC Republike Srpske Banja Luka, R Srpska, Bosna i Hercegovina

The rate of serious complications associated specifically with a laparoscopic approach is overall low. Up to half of complications occur at the time of abdominal access for camera or port placement. Complications can also arise from abdominal insufflation, tissue dissection, and hemostasis. Conversion to an open procedure may be needed to manage complications that have been identified intraoperatively, while others may not be recognized until the postoperative period. Severe complications such as vascular injury and bowel perforation can be catastrophic and are the main cause of procedure-specific morbidity and mortality related to laparoscopic surgery. Much of the literature discussing the complications associated with laparoscopic surgery is drawn from the gynecologic literature, which has provided the most comprehensive study of these injuries. It is presumed that results from these studies can be generalized to other abdominal and retroperitoneal surgeries, but wherever possible, outcomes of laparoscopic surgery in gynecology, general surgery, and urology are distinguished. It's important for patients to discuss the potential risks and complications of laparoscopy with their surgeon before undergoing the procedure. Additionally, surgeons take precautions and follow established protocols to minimize the risk of complications during laparoscopic surgery.

Reference

1. Carlson S., Batra S., Billow M., El-Nashar S. A., Chapman G. Perioperative complications of laparoscopic versus open surgery for pelvic inflammatory disease. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021;28(5):1060–1065. doi: 10.1016/j.jmig.2020.08.488.
2. Liu CH, Liu WM, Wang PH. Laparoscopic-aid procedure for complicated gynecologic surgery. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022; 61: 195–196.
3. Settnes A, Topsoe MF, Moeller C, Dueholm M, Kopp TI, Norrbom C, et al. Reduced Complications Following Implementation of Laparoscopic Hysterectomy: A Danish Populationbased Cohort Study of Minimally Invasive Benign Gynecologic Surgery between 2004 and 2018. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020; 27: 1344–1353.e3.
4. Pepin K, Cook F, Maghsoudlou P, Cohen SL. Risk-prediction Model for Patients Undergoing Laparoscopic Hysterectomy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021; 28: 1751– 1758.e1.
5. Yoriki K, Kusuki I, Kawamata M, Tarumi Y, Mori T, Kitawaki J. Successful detection of rectal injury during laparoscopic surgery using a rectal probe in a patient with deep endometriosis. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021; 47: 425–429

Karcinom vulve i vagine

A.Mandić, B Gutić Vukobrat
Institut za onkologiju Vojvodine, Srbija

Prema podacima centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) u 2020 godine je bilo 5 276 novoobolelih od karcinoma vulve i 1 466 umrlih. Huang i saradnici su izneli starosno standardizovane stope za karcinom vulve, prema kontinentima, sa najvišim u Istočnoj Evropi (2,4) i najnižom u Istočnoj Africi (1,4). Značajni zahtevi se nameću u tretmanu ovih pacijentkinja zbog odloženog postavljanja dijagnoze, koje je često i preko 300 dana. Razlog ovome su najčešće tretman inflamatornih promena i odlaganje PH verifikacije.

Dijagnostika karcinoma vulve podrazumeva precizno dokumentovanje karakteristika same promene, kao i broja i lokalizacije promena. Postupak bioptiranja takođe predstavlja važan korak, ne samo za patohistološku verifikaciju nego i tok bolesti. Značaj preciznog dokumentovanja mesta biopsije, i multiple biopsije ukoliko postoji više promena, vidi se na primeru kada loše planiranom, najčešće ekscizionom biopsijom, bez verifikacije mesta biopsije, nije moguće adekvatno planirati dalji tretman. Stoga, u dijagnostici karcinoma vulve svoje mesto ima i fotodokumentacija. Takođe, multidisciplinarni pristup i centralizacija pacijentkinja sa karcinomom vulve, značajno mogu uticati na tok i ishod bolesti, s obzirom na to da je pokazano da su pacijentkinje lečene u centrima sa manjim iskustvom imale lošiju prognozu bolesti.

Stadiranje bolesti kao naredni korak vrši se prema FIGO i TNM klasifikaciji. Poslednja revizija FIGO klasifikacije načinjena je 2021. godine, a jedna od izmena je i stadiranje u osam umesto dosadašnjih jedanaest podgrupa. Zahteva se da patološki izveštaj sa svojim karakteristikama uključi i podatke o HPV (bilo analizom p16 ili testiranje na HPV), kao i analizu p53 za razlikovanje intraepitelijalnih promena.

Preoperativne analize obavezno moraju uključiti i pregled vagine i grlića sa HPV tipizacijom, kao i analne regije, a po potrebi i anoskopiju i rektoskopiju. Takođe, neophodna je kompletna radiološka obrada u cilju evaluacije statusa bolesti i planiranja tretmana.

Planirano predavanje akcenat će staviti na odluke o vrsti terapijskih modaliteta zavisno od karakteristika karcinoma vulve. Ulozi i indikacijama za sentinel limfni čvor, kao i interpretaciji nalaza istog. Analiziraćemo mesto i značaj inguinofemoralne limfadenektomije. Takođe, tumačenje celokupnog patohistološkog nalaza, na osnovu kojih se donosi odluka o adjuvantnom tretmanu karcinoma vulve.

Osim primarnog karcinoma, osvrnućemo se i na terapijske mogućnosti tretmana recidiva karcinoma vulve, kao i suprotivne i palijativne mere, uz sumiranje algoritama.

Reference

1. U.S. Cancer Statistics Working Group. U.S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on 2022 submission data (1999–2020): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; www.cdc.gov/cancer/dataviz, June 2023. [Direct link to vulvar cancer data.](#)
2. Huang J, Chan SC, Fung YC, Pang WS, Mak FY, Lok V, Zhang L, Lin X, Lucero-Prisno DE 3rd, Xu W, Zheng ZJ, Elcarte E, Withers M, Wong MCS; NCD Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). Global incidence, risk factors and trends of vulvar cancer: A country-based analysis of cancer registries. *Int J Cancer*. 2023 Nov 15;153(10):1734-1745. doi: 10.1002/ijc.34655. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37531169.
3. Muigai J, Jacob L, Dinas K, Kostev K, Kalder M. Potential delay in the diagnosis of vulvar cancer and associated risk factors in women treated in German gynecological practices. *Oncotarget*. 2018 Jan 3;9(9):8725-8730. doi: 10.18632/oncotarget.23848. PMID: 29492231; PMCID: PMC5823582.
4. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Mahner S, Mirza MR, Fischerová D, Creutzberg CL, Guillot E, Garganese G, Lax S, Redondo A, Sturdza A, Taylor A, Ulrikh E, Vandecaveye V, van der Zee A, Wölber L, Zach D, Zannoni GF, Zapardiel I. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Jul 3;33(7):1023-1043. doi: 10.1136/ijgc-2023-004486. PMID: 37369376; PMCID: PMC10359596.
5. Zapardiel I, Iacoponi S, Coronado PJ, Zalewski K, Chen F, Fotopoulou C, Dursun P, Kotsopoulos IC, Jach R, Buda A, Martinez-Serrano MJ, Grimm C, Fruscio R, Garcia E, Sznurkowski JJ, Ruiz C, Noya MC, Barazi D, Diez J, Diaz De la Noval B, Bartusevicius A, De Iaco P, Otero M, Diaz M, Haidopoulos D, Franco S, Blecharz P, Zuñiga MA, Rubio P, Gardella B, Papatheodorou DC, Yildirim Y, Fargas F, Macuks R; VULCAN Study coinvestigators. Prognostic factors in patients with vulvar cancer: the VULCAN study. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Sep;30(9):1285-1291. doi: 10.1136/ijgc-2019-000526. Epub 2020 Jun 22. Erratum in: *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Dec;30(12):2023. PMID: 32571891.
6. Van der Kolk WL, Van der Zee AGJ, Slomovitz BM, Baldwin PJW, Van Doorn HC, De Hullu JA, Van der Velden J, Gaarenstroom KN, Slangen BFM, Kjolhede P, Brännström M, Vergote I, Holland CM, Coleman R, Van Dorst EBL, Van Driel WJ, Nunns D, Widschwendter M, Nugent D, DiSilvestro PA, Mannel RS, Tjiong MY, Boll D, Cibula D, Covens A, Provencher D, Runnebaum IB, Monk BJ, Zanagnolo V, Tamussino K, Oonk MHM; all GROINSS-V I and II participants. Unilateral inguinofemoral lymphadenectomy in patients with early-stage vulvar squamous cell carcinoma and a unilateral metastatic sentinel lymph node is safe. *Gynecol Oncol*. 2022 Oct;167(1):3-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.07.017. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36085090.

Onkofertilitet.Karcinom endometrijuma

Igor Pilić, K. Stefanović, B. Milošević, S Dugalić, Beleslin, O Mihaljević

**Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetski klinički centar Srbije
Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu**

Karcinom endometrijuma je bolest starijih žena, koja se uglavnom otkrivala u postmenopauzi. Novije studije pokazuju da je 14–25% pacijentkinja u premenopauzi, a 5% mlađe od 40 godina [1]. U Evropi je 2020. godine 3.6% žena sa karcinomom endometrijuma bilo mlađe od 45 godina, dok je u Srbiji u 2019. godini ovaj procenat iznosio 3.4%.

Većina karcinoma endometrijuma koji se javljaju u reproduktivnom dobu povezana je sa viškom estrogena. Obično su to dobro diferentovani endometrioidni karcinomi koji se dijagnostikuju u niskim stadijumima i povezani su sa povoljnim kliničkim ishodima. Kod manje grupe pacijentkinja predispozicija za nastanak endometrijalnog kancera se nasleđuje, obično u okviru Lynch sindroma.

Standardna procedura za rani karcinom endometrijuma je klasična histerektomija sa obostranom adnektomijom. Međutim, potpuni gubitak fertiliteta i jatrogena menopauza koji dolazi nakon radikalne operacije, za mnoge mlade žene koje imaju želju za rađanjem i nisu do sada imale decu, su dramatično iskustvo. Poštetno hirurško lečenje ili konzervativna terapija uključuje histeroskopski vođenu resekciju raka endometrijuma u 'tri koraka' praćenu hormonskom sistemskom terapijom i korišćenjem intrauterinih hormonskih uređaja (IUD).

Na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Srbije 101 pacijenata starosti do 40 godina, sa atipičnom hiperplazijom (25 pacijentkinja, 24.7%), endometrijskom intraepitelijalnom neoplazijom (23 pacijentkinje, 22.7%) ili adenokarcinomom endometrijuma (53 pacijentkinja, 52.4%) su praćene, od juna 2013. do februara 2024. Sve bolesnice su lečene konzervativno, ali je radikalno lečenje urađeno kod 26 žena (dve (2,5%) su imale sinhroni primarni karcinom endometrijuma i jajnika, koji se u literaturi javlja kod 5 –29% svih pacijenata). Dvanaest pacijenatkinja (11,8%) je izgubljeno u ispitivanju.

U nedavnoj meta-analizi je utvrđeno da je najveća šansa za postizanje stope živorodenosti od 23,0% kod žena sa karcinomom endometrijuma starosti do 40 godina. U našim klinikama je bilo 14 živorođenih (16%), sada je aktivno tri trudnoća kao i četiri ciklusa vantelesne oplodnje.

Očuvanje plodnosti konzervativnim lečenjem atipične hiperplazije i ranog karcinoma endometrijuma je moguća, pod strogo kontrolisanim i definisanim uslovima. Protokoli za primenu konzervativne terapije kod ovih pacijentkinja su sa onkološkog stanovišta veoma detaljni i strogi. Uvid u sve faktore koji utiču na fertilitet je od najvećeg značaja za selekciju pacijenata kod kojih se očekuje ne samo uspeh terapije, već i uspeh u postizanju trudnoće, što je osnovni cilj terapije konzervativnog lečenja.

Reference

1. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di SpiezioSardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiz M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, Macklon KLT. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Feb 6;33(2):208-222. doi: 10.1136/ijgc-2022-004047. PMID: 36746507.
2. Obermair A, Baxter E, Brennan DJ, McAlpine JN, Muellerer JJ, Amant F, van Gent MDJM, Coleman RL, Westin SN, Yates MS, Krakstad C, Janda M. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: current state and future strategies. *ObstetGynecol Sci*. 2020;63(4):417-431. doi: 10.5468/ogs.19169.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
4. Trojano G, Olivieri C, Tinelli R, Damiani GR, Pellegrino A, Cicinelli E. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Biomed*. 2019 Dec 23;90(4):405-410. doi: 10.23750/abm.v90i4.7800. PMID: 31910163; PMCID: PMC7233769.
5. Peiretti M, Congiu F, Ricciardi E, Maniglio P, Mais V, Angioni S. Conservative treatment for well-differentiated endometrial cancer: when and why it should be considered in young women. *Ecancermedicalscience*. 2019 Jan 16;13:892. doi: 10.3332/ecancer.2019.892. PMID: 30792809; PMCID: PMC6369973.

Molekularna klasifikacija karcinoma endometrijuma: mesto moderne patologije

T.Ivković-Kapicl, N.Stanulović
Institut za onkologiju Vojvodine, Srbija

The Cancer Genome Atlas (TCGA) je 2013. godine identifikovao četiri molekularna podtipa karcinoma endometrijuma na osnovu genomskih karakteristika. Ovi molekularni podtipovi se razlikuju jedni od drugih u pogledu molekularnih abnormalnosti, naslednih faktora rizika, faktora rizika životne sredine, prognoze i odgovora na terapiju. Molekularna klasifikacija karcinoma endometrijuma je inkorporirana u 5. ediciju klasifikacije Svetske zdravstvene organizacije (*WHO*) a, takođe, je primenjena i u evropskim smernicama za lečenje iz 2021. godine, jer služi kao bolja osnova za tretman pacijenata.

Tradicionalna klasifikacija zasnovana na histološkim podtipovima prešla je na klasifikaciju zasnovanu na molekularnim karakteristikama koja podrazumeva *DNA polymerase epsilon* mutirani tip (POLEmut) (POLEmut), *mismatch repair* deficijenti tip (MMRd) i *abnormalan p53* (p53abn), dok su preostali *nespecifičnog molekularnog profila* (NSMP).

Opisana klasifikacija iziskuje gensko sekvencioniranje, što predstavlja veliki ekonomski izazov, pogotovo za zemlje u razvoju. *Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE)* je potom ustanovljen kao surogat molekularnog sekvenciranja koji koristi imunohistohemiju, s obzirom da se imunohistohemija lakše izvodi, jeftinija je i više je rasprostranjena u rutinskoj praksi.

Molekularna klasifikacija karcinoma endometrijuma rešava jedan od najčešćih problema današnje patologije, interposmatračku varijabilnost, pogotovo u slučaju visokogradusnih karcinoma endometrijuma. Molekularni podtip se može odrediti u praksi sa visokim stepenom reproduktivnosti među posmatračima, a dijagnoza zasnovana na uzorku biopsije pokazuje odličnu korelaciju sa molekularnom klasifikacijom zasnovanom na naknadnom uzorku histerektomije što ukazuje na to da je integracija molekularne klasifikacije sa histopatološkim odlikama kritična tačka u dijagnostici karcinoma endometrijuma i podrazumeva oslanjanje patologa na rutinske molekularne testove. Međutim, patolozi su opisali nekoliko morfoloških karakteristika u vezi sa specifičnim genomskim promenama, ali se čini da one nisu dovoljne da precizno klasifikuju pacijente prema molekularnim podgrupama. Patohistološki pregled je ključan u svakom koraku tretmana: preoperativna biopsija endometrijuma, intraoperativna evaluacija, evaluacija i uzorkovan je operativnog materijala kao i određivanje prognostičkih faktora.

U ovoj novoj eri, postalo je sve izazovnije odrediti klinički značaj histoloških i molekularnih karakteristika u cilju individualnog pristupa pacijentu.

Molekularna klasifikacija karcinoma endometrijuma pokazala je prognostičku vrednost među različitim molekularnim tipovima i predviđa odgovor na terapiju, pogotovo kod *p53abn* tipa, koji ima loš ishod i može imati koristi od neoadjuvantne hemoterapije. Tekuća ispitivanja koriste molekularnu klasifikaciju kao osnovu za ciljanu adjuvantnu terapiju. Shodno tome, ginekološko-

onkološka zajednica je počela da koristi molekularnu klasifikaciju; međutim, trenutni sistem ne ukazuje jasno koja od histoloških ili molekularnih varijanti je klinički najrelevantnija.

Tehnologija "deep learning" (DL) otvara nove opcije za integrativnu analizu multimodalnih slika i skupova molekularnih podataka sa kliničkim ishodima. Studije koje su istraživale karcinome drugih lokalizacija pokazale su obećavajuću tačnost u predviđanju molekularnih promena sa H&E preparatima tumora. Ovo sugerise da bi neke morfološke karakteristike koje su povezane sa molekularnim promenama mogle biti identifikovane i u karcinomu endometriju, proširujući sadašnje razumevanje molekularne klasifikacije i kao i olakšavanje njene primene u svakodnevnoj praksi.

Reference

1. Herrington CS , (ed.), Editorial Board WHOCOT . WHO *Classification of Tumours Female Genital Tumours*. 5th ed. International Agency for Research on Cancer; (2020).
2. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza M, Marnitz S, et al.. *ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*. Int J Gynecol Cancer (2021) 31(1):12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
3. Sarah Fremond, Viktor Hendrik Koelzer, Nanda Horeweg and Tjalling Bosse. *The evolving role of morphology in endometrial cancer diagnostics: From histopathology and molecular testing towards integrative data analysis by deep learning*. Front Oncol. 2022; 12: 928977. doi: 10.3389/fonc.2022.928977.
4. Jutta Huvila, Jennifer Pors, Emily F Thompson, C Blake Gilks. *Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis*. J Pathol. 2021 Apr;253(4):355-365. doi: 10.1002/path.5608. Epub 2021 Feb 6.
5. A. Raffone et al. *Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer*. Gynecologic Oncology 157 (2020) 252–259.
6. Ruscelli, M.; Maloberti, T.; Corradini, A.G.; Rosini, F.; Querzoli, G.; Grillini, M.; Altimari, A.; Gruppioni, E.; Sanza, V.; Costantino, A.; et al. *Prognostic Impact of Pathologic Features in Molecular Subgroups of Endometrial Carcinoma*. J. Pers. Med. 2023, 13, 723.
7. Jamieson A, Bosse T, McAlpine JN. *The emerging role of molecular pathology in directing the systemic treatment of endometrial cancer*. Ther Adv Med Oncol (2021) 13:17588359211035960. doi: 10.1177/17588359211035959
8. Hong R, Liu W, DeLair D, Razavian N, Fenyö D. *Predicting endometrial cancer subtypes and molecular features from histopathology images using multi-resolution deep learning models*. Cell Rep Med (2021) 2(9):100400. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100400

Onkofertilitet u savremenoj ginekološkoj onkologiji- osvrt u Srbiji

K. Stefanović, I Pilić, B Milošević, S Dugalić, A Beleslin, O Mihaljević

**Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetski klinički centar Srbije
Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu**

Onkofertilitet je interdisciplinarna oblast koja povezuje onkologiju i reprodukciju u cilju istraživanja i proširivanja mogućnosti za ostvarivanje potomstva kod pacijenata sa malignim tumorima.

Ukupan broj žena obolelih od maligniteta je u stalnom porastu. Najčešći malignitet i kod žena su karcinom dojke, grlić materice, štitne žlezde, endometrijuma i hematopoetskog sistema se sve češće javljaju kod žena mlađih od 40 godina koje nisu završile reprodukciju. Srećom, napredak u medicine i onkologiji je doveo do veće stope izlečenja od malignih bolesti, a to dovodi do porasta broja mladih pacijentkinja koje su izlečile maligne bolesti imaju želju za potomstvom.

Poznato da pacijenti suočeni sa malignom bolešću u detinjstvu u više od dve trećine slučajeva prežive bolest, nakon čega se suočavaju sa problemom subfertilnosti ili infertiliteta. U kojoj meri će lečenje maligne bolesti ostaviti traga na reproduktivnu funkciju, zavisi od vrste i specifičnosti lečenja, godina, ovarijalne rezerve pre lečenja, kao i drugih faktora. Alkilirajući agensi su veoma gonadotoksični, dok je podatak za inhibitore tirozin kinaze kao I monoklonska antitela još uvek ne dovoljno ispitan. Prema nekim autorima, pre započinjanja lečenja maligne bolesti se procenjuje rizik za nastanak infertiliteta (fertility risk assessment), I terapijski režimi se onda prema tome, dele na one sa visokim koji dovode do 80% oštećenja fertilnosti, srednjim (dovode do 20-80% infertiliteta) I niskim rizikom (manje od 20% infertiliteta) od gubitka plodnosti. Lečenje maligne bolesti, dovodi do poremećaja reprodukcije na više nivoa, u različitom stepenu u vidu poremećaja regularnosti menstracionog ciklusa, različitog stepena smanjenja ovarijalne rezerve ali i do gubitka menstruacije tj. prevremene ovarijalne insuficijencije i steriliteta.

Kasni efekat tretmana raka osim subfertilnosti je i povećana osetljivost na psihološki distress, tako sama bolest ima sinergijski efekat - dve traume (trauma odnosno strah od raka i neplodnosti). Različiti modaliteti lečenja (hirurško lečenje, hemioterapija, radioterapija) maligne bolesti utiču na rezervu jajnika i fertilitet. Postoje mnogobrojne tehnike za očuvanje fertiliteta, a koja će se primeniti i kada (pre tretmana, tokom lečenja ili nakon lečenja maligne bolesti), zavisi od vrste bolesti, tipa lečenja, kao i prethodne reproduktivne (ovarijalne) rezerve.

U tehnike očuvanja fertiliteta spadaju zaštita male karlice od zračenja, transpozicija jajnika, ovarijalna supresija, poštedne hirurške metode u toku lečenja, ali i krioprezervacija tkiva jajnika, testisa, vitifikacija oocita, krioprezervacija embriona.

Šire gledano, u opcije očuvanja fertilnosti ulaze I donacija oocita, donacija spermatozoida, embriona, surogat materinstvo, ali I usvajanje. Naravno, da se ove procedure moraju uskladiti sa

zakonima zemlje u kojoj se primenjuju, posebno kada je reč o donaciji genetskog materijala i surogat materinstvu, čija primena u mnogim zemljama nije zakonski regulisana.

Poštednim hirurskim lečenjem ginekoloških maligniteta ne utice samo na očuvanje

reproduktivnog zdravlja žene, već i na kvalitet života u psiho-socijalnom kao i seksualnom . Metode hirurskog lečenja zavise od stadijuma bolesti, histoloških karakteristika , a pristup je individualan. Uz poštednu hirurgiju kod maligniteta jajnika i karcinoma grlica, još jedna od jedan od konzervativnih terapijskih procedura je primena hormonske terapije kod početnih formi , dobrodiferentovanog adenokarcinoma tela materice , bez miometrijalne invazije , gde je bolest samo na nivou endometrijuma tj.lokalizovana.

Psihološka podrška kroz timski rad sa pacijentima, od strane mnogobrojnih udruženja kao i njihovim porodicama je od velikog značaja za dalji napredak na ovom delikatno i kompleksne polju humane reprodukcije. Dok planiranje trudnoće kod žena lečenih od malignih bolesti, mora biti multidisciplinarno i plansko.

Reference

1. Sehring J, Hussain A, Grimm L, Rosen E, Esguerra J, Matevossian K, Loudon E, Beltsos A, Jeelani R. A call to action: unified clinical practice guidelines for oncofertility care. *J Assist Reprod Genet.* 2021 Jul;38(7):1745-1754
2. Gupta D et al., Oncofertility: Treatment options from bench to bedside, *Cancer Pathogenesis and Therapy*
3. *JCO Global Oncology* no. 6 (2020) 317-330. Published online March 2, 2020.
4. Anazodo A, Ataman-Millhouse L, Jayasinghe Y, Woodruff TK. Oncofertility-An emerging discipline rather than a special consideration. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Nov;65(11): e27297
5. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, von Wolff M, Anderson RA, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1664-1678

Borderline tumori jajnika- osnovni principi hirurškog stadiranja i lečenja u okviru onkofertiliteta.

M. Pantelić

Klinički Centar Vojvodine, GAK Novi Sad, Srbija

Tumori jajnika niskog malignog potencijala (borderline) su 1971. godine definisani od strane FIGO-a kao posebna kategorija. Upotrebljavani su različiti nazivi, uključujući: granični, atipični proliferativni i tumori niskog malignog potencijala. Granični tumori jajnika je trenutno najčešće korišćena oznaka patologa, ginekologa i onkologa. Najčešće su porekla seroznog ili mucinoznog tipa epitelijalnih tumora, dok su endometrioidni, svetloćelijski ili Brenner borderline tumori jako retki (manje od 5% svih borderline tumora jajnika). Borderline tumori (BOT) jajnika su epitelni tumori koji čine približno 10-20 % svih neoplazmi jajnika. Histološki ih karakteriše izražena ćelijska proliferacija, nuklearna atipija, mitotska aktivnost bez destruktivne stromalne invazije. Ipak može postojati mikroinvazija sa najvećim linearnim širenjem manje od 5 mm ili površine ne preko 10 mm², češće kod seroznog tipa. Borderline tumori se karakterišu postojanjem neinvazivnih i invazivnih (10%) omentalnih i peritonealnih implantata.

Pacijente sa graničnim tumorima jajnika u svim stadijumima bolesti treba lečiti hirurški.

Mali procenat pacijenata sa invazivnim implantati mogu reagovati na hemoterapiju, ali je

odgovor na hemoterapiju nizak. FIGO sistem (2014 god.) u klasifikaciji karcinoma jajnika, jajovoda i peritoneuma, se koristi i za granične tumore jajnika. Oslonac lečenja je primarno hirurško stadiranje i citoredukcija. Trećina pacijenata je mlađa od 40 godina i često su kandidati za hirurgiju koja štedi plodnost. Zbog toga očuvanje reproduktivnog potencijala igra veoma važnu ulogu i centralno je pitanje savetovanja tih pacijenata.

Za pacijente sa stadijumom I koji žele da sačuvaju plodnost, konzervativna hirurgija sa jednostranom salpingo-ooforektomijom može se razmotriti nakon intraoperativne inspekcije kontralateralnog jajnika kako bi se isključilo postojanje tumora. Za pacijente sa samo jednim jajnikom ili obostranim cističnim jajnicima, u cilju očuvanja fertiliteta možemo uraditi parcijalnu resekciju jajnika ili cistektomiju. Za sve ostale pacijente preporučuje se totalna histerektomija i bilateralna salpingo-ooforektomija, sa maksimalnom citoredukcijom ako je došlo do širenja tumora.

Postoperativno praćenje pacijenata je isto kao i kod onih sa karcinomom, ali u redim intervalima.

Reference

1. J. S. Berek, M. Renz, S. Kehoe, L. Kumar, M. Friedlander. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155(Suppl. 1):61–85.
2. D. Timmerman et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 58: 148–168.
3. A. K. Hiatt, J. D. Sonek, M. Guy and T. J. Reid. Performance of IOTA Simple Rules, Simple Rules risk assessment, ADNEX model and O-RADS in differentiating between benign and malignant adnexal lesions in North American women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 59: 668–676.
4. Marie Carbonnel, Laetitia Layoun, Marine Poulain, Morgan Tourne, Rouba Murtada, Michael Grynberg, Anis Feki, and Jean Marc Ayoubi. Serous Borderline Ovarian Tumor Diagnosis, Management and Fertility Preservation in Young Women. *J Clin Med.* 2021 Sep; 10(18): 4233.
5. Dan Wang , Shuangzheng Jia , Congwei Jia, Dongyan Cao, Jiabin Yang , Junjun Yang , Yang Xiang. Oncological and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery in patients with seromucinous borderline ovarian tumor: Results of a large retrospective study. *Gynecologic Oncology* 165 (2022) 446–452

Ima li mesta ili ne hormonskoj supstitucionoj terapiji kod pacijentkinja lečenih od ginekoloških maligniteta.

D.Tomić Naglić

Klinički Centar Vojvodine, Srbija

Napredak u dijagnostici i lečenju onkoloških bolesnika, doveo je do povećanja stope preživljavanja ove populacije, te u prvi plan stavio kvalitet života bolesnika nakon izlečenja. Na globalnom nivou, 2020 godine procenjeno je da su ginekološki karcinomi četvrti po učestalosti i četvrti uzrok smrtnosti među ženama. Deskriptivne epidemiološke publikacije govore u prilog toga da 56% bolesnica čine one 30-49 godina starosti (prosečno 44,84 godine), da je 31% ginekoloških karcinoma uhvaćeno u I i II stadijumu bolesti, a histološkim nalazom potvrđeni dobro diferentovani karcinomi čine udeo od 25%.

Uglavnom lečenje od ginekoloških maligniteta, kod žena u reproduktivnom periodu, dovodi do hiruške menopauze, koju karakteriše rapidni pad nivoa estrogena. Za razliku od fiziološke menopauze, koja se javlja u dobi od 46-58 godina, a predhodi joj adaptivan period menopauzalne tranzicije, u hiruškoj menopauzi nedostaje period prilagođavanja. Iz navedenog razloga, osobe koje se hiruški uvedu u menopauzu, imaju izraženije vasomotorne smenje, uz znatno izraženiji rizik, osim za rizik razvoja hronične kardiovaskularne bolesti, i povećani rizik za frakture, artritis, kognitivnu deprivaciju, demenciju, Parkinsonovu bolest.

British Menopause Society još 2021 godine izdaje konsenzus sa preporukama o hormonskoj supstitucionoj terapiji u menopauzi, gde se jasno izjašnjava o rizicima ove terapije u nastanku karcinoma, ali i o prednostima i rizicima upotrebe hormonske supstitucije, kod žena koje su imale ginekološki malignitet. Iste preporuke o primeni hormonske terapije Severnoameričkog društva za menopauzu je ažurirala 2022. (NAMS). U njima se takođe dotiču pristupi primene hormonske supstitucione terapije i kod pacijentkinja sa ginekološkim malignitetima. Oba udruženja savetuju upotrebu hormonske supstitucione terapije u žena sa arteficialnom menopauzom, ukoliko su hiruški tretman i/ili neoadjuvantnu terapiju prošle u I i II stadijumu bolesti, kod endometrijalnih, cervikalnih karcinoma i kod nekih histoloških formi ovarijalnog karcinoma. Oba vodiča jasnu ukazuju i na to kada ne bi trebalo koristiti ovu terapiju, jer ne postoji dovoljno podataka medicine bazirane na dokazima o njihovoj efikasnosti i bezbednosti.

Jedan od bitnih preduslova nedovoljnog korišćenja hormonske supstitucione terapije u bolesnica sa arteficialnom menopauzom je nedovoljna svest o značaju ove terapije u prevenciji bolesti i redukciji simptoma u opštoj populaciji. Osim kod potencijalnih pacijentkinja zabrinutost je izražena i kod zdravstvenih radnika, te bolesnice često dobijaju kontradiktorne savete. Iz navedenog razloga je nophodno uložiti napor i sprovesti plan kontinuirane medicinske edukacije za podizanje svesti zdravstvenih radnika u prevazilaženju aktuelnih predrasuda, mitova i tabua

Reference

1. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, Fischerová D, Jahnn-Kuch D, Joly F, Kohler C, Lax S, Lorusso D, Mahantshetty U, Mathevet P, Naik R, Nout RA, Oaknin A, Peccatori F, Persson J, Querleu D, Bernabé SR, Schmid MP, Stepanyan A, Svintsitskyi V, Tamussino K, Zapardiel I, Lindegaard J. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 May 1;33(5):649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429. PMID: 37127326; PMCID: PMC10176411.
2. Adams EJ, Tallman D, Haynam ML, Nekhlyudov L, Lustberg MB. Psychosocial Needs of Gynecological Cancer Survivors: Mixed Methods Study. *J Med Internet Res*. 2022 Sep 20;24(9):e37757. doi: 10.2196/37757. PMID: 36125848; PMCID: PMC9533206.
3. Haitham Hamoda; Nick Panay; Hugo Pedder,; Roopen Arya,; and Mike Savvas, BMS & WHC's 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women.
4. Price MA, Alvarado BE, Rosendaal NTA, Câmara SMA, Pirkle CM, Velez MP. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2021 Jan 4;28(5):484-490. doi: 10.1097/GME.0000000000001729. PMID: 33399323; PMCID: PMC8284368.
5. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29:767-94

SLN detection in gynaecological oncology (endometrial cancer and cervical cancer)

B.Kobal, V.Janša

Clinical Center Ljubljana, Slovenia

Sentinel lymph node (SLN) biopsy represents an evolution in the advancement of minimally invasive surgical techniques for gynaecologic cancers. SLN is recognized as the first lymph node pass through when tumour cells metastasize in the primary lymphatic drainage area. SLN detection aims to identify occult metastases in macroscopically normal lymph nodes, while avoiding complete pelvic lymph node dissection. Staging surgery provides the lymph node information as a main factor indicating adjuvant therapy and evaluating prognosis. The therapeutic role and survival benefit of radical lymphadenectomy (as a staging procedure) have been in controversial. Besides, radical lymphadenectomy increased the incidence of intraoperative complications (prolonged operation time, bleeding, vascular nerve injury, ...), post-operative complications (lymphedema, lymphocyst, ileus, deep venous thrombosis) and nevertheless affecting the quality of life for patients. Our protocol for SLN detection include indocyanine green (ICG) method. The protocol for cervical injection is superficial injection (1–3 mm) with deep injection (2-3cm) at 3- and 9-o'clock position. The pathologic evaluation of SLN consists of an initial examination with hematoxylin and eosin, followed by ultrastaging (serial sectioning of the lymph node).

SLN biopsy is a standard procedure for evaluating lymphatic spread in low grade endometrial cancer. In those cases, the SLN biopsy do not compromise the patient's progression-free survival and overall survival. The application of SLN biopsy in early-stage high-risk (aggressive histologic types) endometrial cancer patients remains controversial. The risk for lymph node metastases in aggressive histologic types of endometrial cancer is much higher (20–30). The data show detection rate of SLN in aggressive histologic types endometrial cancer of over 90%. The available evidence supports adopting the SLN approach as an accurate method for surgical staging, however we are waiting for prospective data concussions and future guidelines.

The role of SLN biopsy in case of cervical cancer is limited to lymph node evaluation before radical hysterectomy with additional complete pelvic lymph node dissection, but there are studies suggesting SLN biopsy could replace complete lymph node dissection in the patients with early cervical cancer.

Reference

1. Čas S, Jakopič Maček K, Kobal B, Drusany starič K, Meglič L, Barbič M, Cvjetičanin B, Blaganje M. Preliminary results of sentinel lymph node removal in the surgical treatment of endometrial cancer. *Zdrav vestn.* 2019;88(11–12):509–16.
2. Zhai L, Zhang X, Cui M, Wang J. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: A Comprehensive Review. *Front Oncol.* 2021 Jun 29;11:701758.
3. Wang L, Liu S, Xu T, Yuan L, Yang X. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Aug 27;100(34):e27035.
4. Salman L, Cusimano MC, Marchocki Z, Ferguson SE. Sentinel Lymph Node Mapping in High-Grade Endometrial Cancer. *Curr Oncol.* 2022 Feb 14;29(2):1123-1135.
5. Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, Boutitie F, Magaud L, Guyon F, Querleu D, Fourchette V, Baron M, Bats AS; Senticol 2 group. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). *Eur J Cancer.* 2021 May;148:307-315.

Karcinom grlića materice-up date

M.Klarić, Đ. Despot
UKC Rijeka, R Hrvatska

ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023

Due to time limitation, the lecture will focus on changes from the previous management guidelines:

Management of T1a1 Disease

Should be tailored depending on age, desire for fertility preservation, histological type, and the presence or absence of LVSI. In case of positive margins (except for low-grade intraepithelial lesion in ectocervix), a repeat conization should be performed to rule out more extensive invasive disease.

LN staging is not indicated in T1a1 LVSI-negative patients but can be considered in T1a1 LVSI-positive patients. SLN biopsy (without additional PLN dissection is recommended).

Conization can be considered a definitive treatment.

Patients with T1a1 adenocarcinoma who have completed childbearing should be offered SH.

Management of T1a2 Disease

Conization (with clear margins) alone or SH is an adequate treatment. Parametrial resection is not indicated.

SLN biopsy (without additional PLND) can be considered in LVSI-negative patients but should be performed in LVSI-positive.

Patients with T1a2 adenocarcinoma who have completed childbearing - SH.

Management of T1b1, T1b2, and T2a1 Tumors

Treatment strategy should avoid combining radical surgery and radiotherapy because of the high morbidity.

Negative LN on Radiological Staging

Radical surgery is preferred. Laparotomy is the standard approach for all procedures which include radical parametrectomy.

MIS may be considered only in low risk tumors (<2 cm and free margins after conization), in high-volume centers experienced in performing radical hysterectomy with MIS, which meet the ESGO quality criteria for surgery, if the patient agrees after comprehensive discussion about current evidence.

LN assessment should be performed as the first step.

SLN biopsy before PLND should be performed. ICG is the preferred technique.

Intra-operative assessment of LN status (evaluated by frozen section) is recommended. Sentinel nodes from both sides of the pelvis and/or any suspicious LN should be sent for intra-operative assessment.

If any LN involvement is detected intraoperatively, further PLND and radical hysterectomy should be avoided. Patients should be referred for definitive CTRT. PALND at least up to inferior mesenteric artery may be considered for staging purposes.

After SLN biopsy, if SLN are negative on frozen section, a systematic PLND should be performed.

If SLN is negative bilaterally in the pelvic level I area, LN dissection can be limited to level I.

If SLN is not detected on either side, perform systematic pelvic LN dissection (obturator fossa, external iliac regions, common iliac regions, presacral region).

After frozen section, all SLN should be processed by ultrastaging.

The type of radical hysterectomy should be based on the presence of prognostic risk factors.

If a combination of risk factors is known at diagnosis, which would require an adjuvant treatment, definitive CTRT and brachytherapy (BT) should be considered without previous radical pelvic surgery.

Adjuvant Treatment After Radical Surgery

Adjuvant radiotherapy should be considered in the intermediate risk group

When an adequate type of radical hysterectomy has been performed in intermediate risk group patients, observation is an alternative option.

Adjuvant CTRT is indicated in the high-risk group.

Management of Locally Advanced Cervical Cancer (T1b3-T4a)

Definitive radiotherapy should include concomitant chemotherapy whenever possible.

IGBT is an essential component of definitive radiotherapy and should not be replaced with an external boost (photon or proton). If BT is not available, patients should be referred to a center where this can be done.

Reference

1. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, Fischerová D, Jahnn-Kuch D, Joly F, Kohler C, Lax S, Lorusso D, Mahantshetty U, Mathevet P, Naik R, Nout RA, Oaknin A, Peccatori F, Persson J, Querleu D, Bernabé SR, Schmid MP, Stepanyan A, Svintsitskyi V, Tamussino K, Zapardiel I, Lindegaard J. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 May 1;33(5):649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429. PMID: 37127326; PMCID: PMC10176411.

Karcinom endometrijuma

A. Mandić, S. Maričić

Institut za onkologiju Vojvodine, Srbija

Karcinom endometrijuma je najčešći ginekološki karcinom u Evropi, sa petogodišnjom prevalencom od 34,7%. Petogodišnje preživljavanje je 76% za sve stadijume na nivou Evrope.

Lečenje treba da se sprovodi u specijalizovanom centru, posebno kod karcinoma visokog rizika i/ili uznapredovalog stadijuma.

Da bi se identifikovali pacijenti sa Linčovim sindromom, MMR IHC ili MSI testovi treba da se urade kod svih karcinoma endometrijuma. Praćenje karcinoma endometrijuma kod nosilaca mutacije Linčovog sindroma generalno treba da počne u dobi od 35 god. Nadzor endometrijuma godišnjim transvaginalnim ultrazvukom i godišnjom ili dvogodišnjom biopsijom do histerektomije treba uzeti u obzir kod svih nosilaca Linčovog sindroma. Histerektomija i bilateralna salpingooforektomija radi prevencije karcinoma endometrijuma i jajnika treba da se urade po završetku porođaja, a poželjno je pre 40 godina.

Histopatološki tip, stepen, invazija miometrijuma i limfovaskularna invazija (bez/fokalna/značajna) treba da se evidentiraju od strane patologa kod svih pacijenata sa karcinomom endometrijuma. Molekularna klasifikacija se preporučuje kod svih, naročito karcinoma visokog rizika.

Minimalno invazivna hirurgija je poželjan hirurški pristup, uključujući pacijente sa visokorizičnim karcinomom endometrijuma. Standardna operacija je totalna histerektomija sa bilateralnom salpingooforektomijom bez resekcije vaginalne manžetne, uključujući i stadijum II bolesti. Infrakoličnu omentektomiju radi stadiranja bolesti treba uraditi u kliničkom stadijumu I seroznog karcinoma endometrijuma, karcinosarkoma i nediferenciranog karcinoma. Može se izostaviti kod bistroćelijskog i endometrioidnog karcinoma u stadijumu I bolesti.

Obeležavanje indocijanin zelenim i biopsija sentinel limfnog čvora može se uzeti u obzir u svrhu stadijuma kod pacijenata sa bolešću niskog/srednjeg rizika. Može se izostaviti u slučajevima bez invazije miometrijuma. Sistemska limfadenektomija se ne preporučuje u ovoj grupi.

Pelvična i paraaortalna limfadenektomija treba da se uradi kod pacijenata sa bolešću visokog-srednjeg/visokog rizika. Biopsija sentinel limfnog čvora je prihvatljiva alternativa sistematskoj limfadenektomiji za stadiranje limfnih čvorova u stadijumu I/II.

Očuvanje jajnika sa salpingektomijom se može uzeti u obzir kod pacijenata mlađih od 45 godina sa endometrioidnim karcinomom endometrijuma niskog stepena sa invazijom miometrijuma <50% i bez očigledne bolesti jajnika ili drugih ekstra-uterinih bolesti. Ne preporučuje se kod nosilaca Linč mutacije.

Kod pacijenata koji zbog opšteg stanja nisu podobni za hirirgiju ili imaju neresektabilan tumor, opcije su zračna terapija i/ili hemioterapija.

Preporuke za adjuvantno lečenje karcinoma endometrijuma zavise od prognostičke grupe rizika. U obzir dolaze praćenje bez dodatnog tretmana, radioterapija i/ili sistemska terapija.

U stadijumu III i IV karcinoma endometrijuma (uključujući karcinosarkom), trebalo bi razmotriti hirurško uklanjanje tumora uključujući uvećane limfne čvorove kada je potpuna makroskopska resekcija izvodljiva sa prihvatljivim profilom morbiditeta i kvaliteta života. Primarnu sistemska terapiju treba primeniti ako prethodna operacija nije izvodljiva ili prihvatljiva. U slučajevima dobrog odgovora na sistemska terapiju, može se razmotriti odložena operacija.

U slučaju lokalnog recidiva u maloj karlici, zračna terapija ili hirurško lečenje su opcije. Sistemska i hormonska terapija su opcije lečenja kod udaljene rekurentne bolesti. Standard u prvoj liniji sistemske terapije su dublet paklitaksela i karboplatine. Ne postoji standard u drugoj liniji, najefektivniji agensi su paklitaksel i doksorubicin.

Reference

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021;31:12-39.
2. Oaknin, A., Bosse, T. J., Creutzberg, C. L., Giordelli, G., Harter, P., Joly, F., ... & ESMO Guidelines Committee. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2022; 33(9), 860-877.

Uloga BRCA testiranja (somatsko/germinativno), HRD sa ginekološko onkološkog aspekta

R. Janković,
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Ciljane terapije bazirane na molekularnom profilisanju tumora danas čine sastavni deo terapijskih preporuka za mnoge solidne tumore, uključujući i karcinom jajnika. BRCA1 i BRCA2 predstavljaju tumor supresorne gene koji učestvuju u popravci dvolančanih prekida u DNK putem mehanizma homologne rekombinacije, a mutacije u ovim genima često se uočavaju u karcinomu jajnika. Terapijski pristup koji je promenio lečenje karcinoma jajnika je primena inhibitora PARP (poli [adenozin difosfat-riboza] polimeraza) enzima (PARPi)). Mehanizam delovanja PARPi je kompleksan i uključuje inhibiciju PARP-om posredovane popravke homolognom rekombinacijom (HRR).

Detekcija germinativnih i somatskih BRCA1/2 mutacija u karcinomu jajnika koristi se u cilju odabira pacijentkinja koje mogu odgovoriti na ciljanu terapiju PARPi. PARP inhibicija prevodi jednolančane prekide u DNK u dvolančane, koji se ne mogu popraviti u BRCA deficijentnim ćelijama što rezultuje ćelijskom smrću.

Oko 25 % pacijentkinja sa karcinomom ovarijuma ima somatske/germinativne BRCA1/2 mutacije koje predstavljaju prediktivni biomarker kod platina senzitivnih karcinoma, za primenu PARPi. Osim BRCA gena, u HRR sistem je uključeno i mnogo drugih faktora. Funkcionalni defekti HRR puta se označavaju kao deficijencija homologne rekombinacije (HRD) i uzrokuju pojačanu aktivaciju mehanizama popravke DNK koji su skloni greškama, što dovodi do genomske nestabilnosti i maligne transformacije. Prediktivni značaj HRD statusa za selekciju pacijentkinja sa PARPi je dokazan u kliničkim ispitivanjima i evidentan je veliki klinički benefit PARPi kod pacijentkinja koje imaju pozitivan HRD skor.

Trenutno dostupne metode HRD testiranja se svrstavaju u tri glavne kategorije: HRR testovi na nivou gena, analiza genomskih “ožiljaka” i “potpisa” i funkcionalni eseji. Najčešće se uz detekciju mutacija u genima HRR puta, procena genomske nestabilnosti vrši kroz analizu specifičnih genomskih “ožiljaka”, kao što su gubitak heterozigotnosti (LOH), nestabilnost alela telomera (TAI) i tranzicije velikih razmera (LST).

U okviru farmakogenomskog servisa Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, 2016. godine po prvi put u Srbiji uvedeno je, uz već postojeće germinativno BRCA1/2 testiranje i somatsko BRCA1/2 testiranje, kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika. Detekcija somatskih mutacija identifikuje dodatne pacijentkinje koje, pored onih sa germinativnim BRCA1/2 mutacijama, mogu imati dobar odgovor na terapiju PARPi. U toku je uvođenje i HRD testiranja, koje će još više proširiti pacijentkinja koje mogu odgovoriti na terapiju PARPi.

Reference

1. Haunschild CE, Tewari KS. Gynecologic Oncology The current landscape of molecular profiling in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2020;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.043>
2. Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovska A. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 26];10. Available from: <http://www.jcancer.org>
3. Ledermann JA, Pujade-Lauraine E. Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2019 May 1
4. [cited 2021 Oct 26];11. Available from: </pmc/articles/PMC6535754/>
5. Wagener-Rydzek S, Merkelbach-Bruse S, Siemanowski J. Biomarkers for homologous recombination deficiency in cancer. *J Pers Med* 2021;11:612.
6. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1606-1622. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33004253.

PARP inhibitors in the treatment of ovarian cancer

M. Milovic-Kovacevic

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Srbija

Ovarian cancer remains a global health challenge due to its often asymptomatic nature in its early stages, leading to delayed diagnosis, advanced stage and limited treatment options upon presentation. This malignancy ranks as the eighth most common cancer in women worldwide and is associated with high mortality rates due to late-stage diagnosis, aggressive behavior and a tendency to recur even after successful initial treatment. The most common subtype is high-grade serous ovarian cancer with a high rate of homologous recombination repair deficiency (HRD) gene alterations in 50% of cases.

The standard treatment for advanced ovarian cancer is cytoreductive surgery followed by cytotoxic chemotherapy. However, it has high risk of recurrence and poor prognosis. Poly (ADPribose) polymerase (PARP) inhibitors selectively target DNA double-strand breaks (DSBs) in tumor cells that cannot be repaired and induce the synthetic lethality of BRCA1/2 mutation cancers. PARP inhibitors are clinically used to treat recurrent ovarian cancer and show significant efficacy in ovarian cancer patients with homologous recombination repair (HRR) pathway defects. PARP inhibitors also have significant clinical benefits in patients without HR defects. With the increasingly extensive clinical application of PARP inhibitors, the possibility of acquiring drug resistance is high. Therefore, clinical strategies should be adopted to manage drug resistance of PARP inhibitors. This study aims to summarize the indications and toxicity of PARP inhibitors, the mechanism of action, targeted treatment of drug resistance, and potential methods to manage drug-resistant diseases. Understanding the mechanism of resistance to PARP inhibitors and their relationship with platinum resistance may help with the development of antiresistance therapies and optimization of the sequence of drug application in the future clinical treatment of ovarian cancer.

Ovarian cancer comprises a heterogeneous group of malignancies, each with distinct histopathological and molecular characteristics. The major subtypes include epithelial ovarian cancer (EOC). In addition, non-epithelial ovarian cancer including germ cell tumors (GCTs) and sex cord-stromal tumors (SCSTs) can occur. Among these, EOC is the most common and can be further categorized into serous, endometrioid, clear cell and mucinous subtypes. The mutational landscape of ovarian cancer highlights the diverse genetic alterations driving tumorigenesis. High-grade serous ovarian cancer, the most aggressive EOC subtype, frequently harbors mutations in TP53, along with alterations in BRCA1/2, PTEN and homologous recombination genes. Endometrioid ovarian cancer is often characterized by PTEN and ARID1A mutations, while clear cell ovarian cancer frequently displays mutations in ARID1A, PIK3CA and PPP2R1A. Mucinous ovarian tumors are less common and often harbor KRAS and TP53 mutations. These diverse mutational landscapes underscore the importance of tailored therapeutic approaches for different ovarian cancer subtypes, reflecting the complex interplay between genetic alterations and disease behavior.

HRD is a crucial biomarker in ovarian cancer that defines treatment decisions, particularly in the context of PARP inhibitor therapy. HRD refers to impaired DNA repair mechanisms, often caused by mutations in genes involved in homologous recombination repair. Various HRD tests are used to assess the genomic instability associated with this deficiency. The Myriad HRD test evaluates three distinct genomic features: loss of heterozygosity, telomeric allelic imbalance, and large-scale state transitions. All three scores are highly correlated with BRCA1/2 mutations and are associated with sensitivity to platinum agents. The HRD score is calculated as the sum of the three individual scores. Additionally, the HRDetect algorithm analyzes large-scale genomic data to predict HRD status, considering mutational patterns associated with defective homologous recombination. Accurate HRD testing is crucial for identifying patients who are likely to benefit from PARP inhibitor therapy and for guiding personalized treatment strategies in ovarian cancer management.

Reference

1. Colombo N, Sessa C, Bois A, Du, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 728–760
2. Miller RE, Leary A, Scott CL, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2020; 31: 1606–1622
3. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1721–1731.
4. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434: 913–917
5. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 87–97

Novi pogledi lečenja rekurentnog/metastatskog karcinoma grlića materice

L. Pavlović

Institut za Onkologiju I Radiologiju Srbije, Srbija

Kracinom grlića materice u ranoj fazi ima odličnu dugoročnu prognozu, sa 5-godišnjim preživljavanjem za lokalizovanu bolest >90%. Iako neuobičajeno pri inicijalnoj dijagnozi, metastatska bolest će se razviti kod 15-61% žena sa cervikalnim karcinomom, obično u prve dve godine od završetka lečenja. Metastatski i/ili rekurentni karcinom grlića materice je obično simptomatska bolest, i često devastirajuća situacija za pacijentkinje. Do 2014. god. lečenje u svetu podrazumevalo je platina baziranu terapiju . Randomizovana studija faze III JCOG0505 je pokazala da paclitaxel- karboplatina nije inferiorniji u odnosu na paclitaxel-cisplatinu u metastatskoj/rekurentnoj bolesti, sa medijanom ukupnog preživljavanja 18.3 meseci vs 17.5 meseci. Pacijentkinje koje inicijalno nisu primile cisplatinu su imale bolji odgovor u rekurentnoj bolesti na paclitaxel-cisplatin kombinaciju, 23.2 meseca vs 13 meseci u grupi paclitaxel-carboplatina.(1) Od 2014. godine na osnovu rezultata studije faze III GOG-240 platina baziranoj terapiji je dodat bevacizumab te se medijana ukupnog preživljavanja dodatkom Bevacizumaba povećala za 3.9 meseci .(2). Zatim, ispitivani su dometi dodavanja bevacizumaba hemioterapiji sa vrlo dobrim rezultatima u pogledu stope terapijskog odgovora i preživljavanja. Ažurirana analiza ukupnog preživljavanja u Studiji GOG 240 je potvrdila da kombinacija paclitaxela i cisplatinine sa bevacizumabom obezbeđuje klinički značajna korist koja se dugotrajno održava. Zbog toga, na osnovu pokazanog balansa efikasnosti i profila toksičnosti, ova kombinacija HT sa bevacizumabom je preporučena kao poželjni terapijski izbor u prvoj liniji za metastatski ili rekurentni karcinom grlića materice.Kako većina karcinoma grlića materice ima virusnu etiologiju, koja narušava imuni sistem, imunoterapija primenom checkpoint inhibitora je doprinela lečenju . U junu 2018. godine, američka FDA je odobrila anti-PD1 antitelo ,pembrolizumab za rekurentni ili metastatski karcinom grlića materice sa ekspresijom PD-L1 nakon primene jedne ili više linija hemoterapije. Rezultati duplo slepe ,randomizovane studije faze III KEYNOTE 826 nakon 2 godine praćenja su pokazale ukupno preživljavanje 53% u grupi koja je primila pembrolizumab u odnosu na placebo grupu 41,7%. Medijana slobodnog intervala do progresije bolesti je 10.4 meseci u grupi sa pembrolizumabom u odnosu na placebo grupu 8.2 meseca.(3) Dodatak Pembrolizumaba platina baziranoj terapiji +/- bevacizumab značajno utiče na statističko i kliničko poboljšanje u ukupnom preživljavanju i slobodnom intervalu bez progresije bolesti. Na osnovu dosadašnjih rezultata moguće je da postane nov standard lečenja rekurentnog /metastatskog karcinoma grlića materice .Trenutno nema dokaza koji bi ukazivali na to da bi ponovni tretman checkpoint inhibitorom nakon progresije na terapiji pembrolizumabom u prvoj liniji bio prikladan. Kod pacijenata sa progresijom na platina baziranoj terapiji i bez prethodnog pembrolizumaba, možemo koristiti checkpoint inhibitor u drugoj liniji ako pacijenti imaju PD-L1-pozitivnu bolest. Tisotumab vedotin je molekul po tipu antitelo-drug konjugat usmeren na tkivni TF faktor. To je antitelo specijalnim linkrom vezano za potentni citotoksični lek koji deluje na microtubule. Ovaj TF factor ima visoku prevalencu u cervikalnom karcinomu.U studiju faze III InnovaTV 204 uključene su pacijentkinje sa rekurentnim ili metastatskim cervikalnim karcinomom čija bolest je progredirala tokom ili nakon primene hemioterapijskog dubleta sa ili bez bevacizumaba. Tisotumab vedotin je pokazao ubedljivu i dugotrajnu aktivnost, sa stopom odgovora od 24% i trajanjem odgovora preko 8

meseci, te je septembra 2021. godine tisotumab vedotine dobio ubrzano odobrenje FDA kao terapija druge linije za pacijentkinje sa rekurentnim ili metastatskim karcinomom grlića materice i progresijom bolesti tokom ili posle platina bazirane terapije +/- Bevacizumab. (4) Za lečenje karcinoma grlića materice u rekurentnoj ili metastatskoj fazi bolesti u Srbiji je standard mono terapija cisplatinom ili karboplatinom. Medijana ukupnog preživljavanja primenom cisplatinom je do 6 do 9 meseci.(5)

Reference

1. 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; 33: 2129-2135
Robert L Coleman
2. Tewari KS, Sill MW, Long HJ III, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:734-743 Avastin
3. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Nicoletta Colombo et al. *N Engl J Med.* 2021 Nov 11;385(20):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435. Epub 2021 Sep 18.
4. Vergote IB, Gonzalez Martin A, Fujiwara K, et al. innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer. *Ann Oncol.* 2023;34(suppl 2):S1276-S1277. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.029
5. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Rak grlića materice Klinički vodič 14/12 Beograd, 2013. Izradila Republička komisijaza izradui implementaciju vodiča dobre prakse.

NOVI POGLEDI LEČENJA REKURENTNOG/METASTATSKOG KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

A. Karaferić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Srbija

Karcinom endometrijuma šeti najčešći karcinom kod žena. Petogodišnje preživljavanje u I stadijumu bolesti je oko 92% kod je u IV stadijumu oko 15%. Međutim i pored sprovedenog uspešnog hirurškog i RT lečenja uznapredovalim stadijumima primenom hemioterapije primetili smo da dolazi do ponovne pojave bolesti tačnije pojave rekurentnog odnosno metastatskog karcinoma endometrijuma. Zbog svega ovoga stvorila se potreba za detaljnijom patohistološkom i molekularnom analizom karcinoma endometrijuma. POLE mutacija se može dijagnostikovati nakon otkrivanja patogenih mutacija u domenu egzozukleaza POLE. Ukoliko ne nose patogenu POLE varijantu imunobojenje od najmanje dva (PMS2 i MSH6) ili poželjno 4 (PMS2 MLH1, MSH6 i MSH2) MMR proteina. Potpuni gubitak izražaja jednog ili više ovih MMR proteina dovoljan je za dijagnozu deficijencije (dMMR). I p53 imunobojenje služi kao savršeni surog marker za podlogu TP53 mutacija i stoga se koristi za klasifikaciju karcinoma endometrijuma kao p53 abn (nakon isključivanja POLE mut i dMMR)

Po dosadašnjim ispitivanjima POLE mut karcinoma endometrijuma ima odličan ishod dok p53-abn. ima najlošiji klinički ishod nezavisno od rizične grupe, vrste adjuvantnog lečenja, tipa tumora i stepena diferencijacije.

U rekurentnoj fazi ili metastakoj fazi bolesti koja nije za reoperaciju ili retreatman zračenjem standardni pristup je hemioterapija ili hormonska terapija.

Nakon rezultata GOG-209 šest cikusa karboplatine AUK5-6 plus paklitaksela 175/m² svakih 21 dan smatra se terapija izbora u rekurentnoj bolesti. Nakon faze III ispitivanja zaključeno je da paklitaksel karboplatin nije inferiorniji u odnosu na cisplatin i režim doxorubicin paklitaksel (TAP) u pogledu efikasnosti i bio je povezan sa povoljnim profilom toksičnosti.

Da li nakon primene u adjuvantnom pristupu platine možemo očekivati odgovor na platinu kod rekurentne bolesti? Sprovedeno je više studija i došlo se do zaključka da može biti odgovora ukoliko je od prethodne platine prošlo više od 6 meseci.

Hormonska terapija je ranije prihvaćena kao prva linija terapije za uznapredovali karcinoma endometrijuma a obzirom na njen bezbedonosni profil i dalje je aktivna terapijska opcija za odabranu grupu pacijenata. Pacijenti koji imaju status receptora ER i PgR sa višim nivoom ekspresije jasno su povezani sa boljim ishodom kao i kod karcinoma dojke.

Standardna hormonska terapija za rekurentni /metastatski karcinom endometrija kao I linija je progestin .Alternativa je takosifen, fulvestrant i inhibitori aromataze. U ispitivanjima PARAGON anastrozol je pokazao kliničku stopu odgovora od 44% sa 7% kompletnih odgovora.

Imuno checkpoint blokada monoterapija u rekurentnom dMMR (30%)karcinomu endometrija ili u kombinaciji sa citotoksičnim lekovima , drugom imunoterapijom ili ciljanim agensima okazala je ključni terapijski napredak. . Zaključak studija KEINOTE 158 da je pembrolizumab pokazao snažnu i trajnu antitumorsku aktivnost i ohrabrujući ishod preživljavanja sa kontrolisanom toksičnošću.

Drugi anti PD-1 (PD-L1) koji su pokazali ohrabrujuće rezultate su avelumab, durvalumab i dostarlumab. Objektivni odgovor primećen kod atezolizumaba (antiPD-L1) i nivolumaba u PD-L1 pozitivnom karcinomu endometrija.

KEINOTE 775 studija faze III gde je kombinacija pembrlizumaba i levatiniba dovela do statistiki značajnog poboljšanja OS , PFS i ORR 31,9 naspram 14,7%.

Rezultati studije faze II ispitivanja ENGPT EN3 PALEO u prethodni lečeni endometrioidni karcinom endometrija koji su bili ER pozitivni pokazao da letrozola sa palbociklibom je značajno poboljšao PFS i poređenju sa letrozolom plus plasebom. GOG 209 sutdija uključivala tri grane koji istražuje ihbitore PI3K u rekurentnom karcinomu endometrija zaključak je da nema značajnije razlike u PFS u odnosu na karboplatin paklitaksel . U seroznom i karcinosarkomu endometrija je ispitivanjima verifikovana HER2 aplifikacija u 17-30% slučajeva . Malo randomizovano ispitivanje faze II karboplatina paklitaksel sa ili bez trastuzumaba pokazalo je da kod HER 2 pozitivnih seroznih karcinoma endometrija pokazala povećanje PFS i OS za granu sa trastuzumabom.

Reference

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953.
2. Domchek SM, Robson ME. Update on genetic testing in gynecologic cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(27):2501-2509.
3. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer*.
4. Diver EJ, Foster R, Rueda BR, et al. The therapeutic challenge of targeting HER2 in endometrial cancer. *Oncologist*. 2015;20(9):1058-1068.
5. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD008830.

Савремена радиотерапија у лечењу гинеколошких малигнитета-осврт у Србији

О. Иванов

Институт за онкологију Војводине, Србија

Интензиван развој радиотерапијских техника у протеклим деценијама условио је велику прецизност у испоручивању радиотерапијске дозе и омогућио ескалацију туморске дозе уз готово потпуну поштеду органа од ризика. Ова чињеница је посебно значајна у радиотерапији гинеколошких малигнитета, с обзиром на блиске анатомске односе органа у карлици, тако да су прве димензионалне радиотерапијске технике за последицу имале веома тешке, па чак и животно угрожавајуће последице. Увођењем тродимензионалних (3д) техника као што су интензитетом модулисана радиотерапија (ИМРТ), волуменски модулисана лучна терапија (ВМАТ), стереотаксична радиотерапија и радиохирургија (СБРТ и СРС) и тродимензионална брахитерапија стекли су се услови за примену високих радиотерапијских доза (и до 100 греја) што је условило значајно боље резултате у радиотерапијском лечењу гинеколошких малигнитета. Локална контрола и преживљавање свих гинеколошких тумора након радиотерапије се побољшала у протеклих 10 година, уз пораст квалитета живота лечених пацијенткиња. Имплементација тродимензионалних техника у земљама у развоју па и у Србији, текла је постепено и споро да би данас сви радиотерапијски центри у Србији имали могућност примене савремених техника у виду опреме и кадра. Критична тачка у процесу примене савремених техника радиотерапије је свакако едукација кадра, за чега је неопходно савладавање коришћења софтвера различите комплексности а посебан проблем се показало да је увођење тродимензионалне брахитерапије. Брахитерапија гинеколошких малигнитета је инвазивна техника за коју је потребно савладати мануелну вештину а такође и рад у софтверском окружењу за контурирање и планирање радиотерапије. У Србији постоји 5 радиотерапијских центара који се баве и брахитерапијом и само у два – Институт за онкологију и радиологију Србије и Институт за онкологију војводине применјује се интерстицијална брахитерапија као најкомплекснија техника у брахитерапији. Са циљем увођења тродимензионалне и интерстицијалне брахитерапије у свим радиотерапијским центрима у Србији, организован је пројекат Брахитера, уз подршку највећих светских експерата у гинеколошкој радиотерапији: Кари Тандеруп, Умеш Махантшети, Примош Петрич, Питер Хоскин итд. Финализација пројекта се планира до краја 2024. године а подразумева теоријски и практични део, где ће учесници уз свих радиотерапијских центара овладати техникама брахитерапије укључујући планирање помоћу магнетне резонанце, компјутеризоване томографије и након чега ће добити међународни сертификат од Брахитера организације за примену тродимензионалне брахитерапије. Тиме ће се омогућити примена најсавременијих брахитерапијских техника у целој Србији.

Референце

1. NCCN Guidelines Version 1. 2024. Cervical cancer. Available at <https://www.nccn.org/>
2. Ivanov O.(urednik) Savremena radijaciona onkologija, prvo izdanje.Medicinski fakultet Novi Sad,2020.
3. Petrović B,Ivanov O, Ličina J, Gencil I, Golubovac N. Transition from conformal to advanced radiotherapy techniques in treatment planning of gynecological cancer patients. *Vojnosanitetski Pregled* 2021; in press <https://doi.org/10.2298/VSP210520077P>
4. Espenel, S., et al. "Implementation of image-guided brachytherapy as part of non-surgical treatment in inoperable endometrial cancer patients." *Gynecologic Oncology* 158.2 (2020): 323-330.
5. Cunha, J. Adam Martin, et al. "Brachytherapy future directions." *Seminars in radiation oncology*. Vol. 30. No. 1. WB Saunders, 2020.

Savremena brahiterapija u ginekološkoj onkologiji

A.Tomašević

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Srbija

Karcinom grlića materice i dalje predstavlja značajan socijalno-medicinski problem u Srbiji. Prema podacima Registra za rak, u Srbiji se registruje preko 1000 novoobolelih, više od 450 umrlih godišnje, uz incidencu od 29.2 i mortalitet od 10.7 na 100.000 stanovnika, na godišnjem nivou. Više od 70% pacijentkinja sa karcinomom grlića budu dijagnostikovane u uznapređovalom stadijumu bolesti. S obzirom na visoku učestalost inoperabilnih stadijuma, potenciran je značaj radioterapije uz primenu konkomitantne hemioterapijske potencijacije, što predstavlja terapiju izbora za ovu grupu pacijentkinja.

Prema GEC-ESTRO preporukama, osnovni uslov za postizanje zadovoljavajuće lokalne kontrole bolesti je primena 90-95Gy EQD2 radioterapijske doze na regiju tumorskog volumena. Osnovnu ulogu u postizanju tog cilja ima primena intrakavitarnе/intersticijalne brahiterapije, gde se prilikom svake aplikacije, tumorskom tkivu isporučuju visoke doze iradijacije. Međutim, zbog visokih kontaktnih brahiterapijskih doza mogu biti ugroženi i okolni organi od rizika, te je brahiterapija takođe jedan od vodećih faktora u razvoju visoko-gradusnih postiradijacionih sekvela, najpre na bešici i rektumu.

Zbog svega navedenog, jasno je da postoji velika potreba za kontrolom isporuke i distribucije brahiterapijske doze. Primena savremenog dijagnostičkog imidžinga u brahiterapiji otvorila je vrata za razvoj 3D brahiterapije. Pri tome, shodno visokoj rezoluciji mekih tkiva uopšte, kao i jasnom prikazu samog tumorskog volumena, MR imidžing ima nezamenljivu ulogu u primeni savremenih brahiterapijskih procedura. Brojna istraživanja su pokazala benefit od primene 3D brahiterapije, kako u postizanju bolje lokalne kontrole bolesti, tako i u redukciji gradusa i učestalosti postiradijacione toksičnosti.

Reference

1. Campitelli M, Lazzari R, Piccolo F, Ferrazza P, Marsella AR, Macchia G, et al. Brachytherapy or external beam radiotherapy as a boost in locally advanced cervical cancer: a Gynaecology Study Group in the Italian Association of Radiation and Clinical Oncology (AIRO) review. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(9):1278-86.
2. Mahantshetty U, Poetter R, Beriwal S, Grover S, Lavanya G, Rai B, et al. IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2021;160:273-84.
3. Chargari C, Tanderup K, Planchamp F, Chiva L, Humphrey P, Sturdza A, et al. ESGO/ESTRO quality indicators for radiation therapy of cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2023;183:109589.

4. Sagae S, Toita T, Matsuura M, Saito M, Matsuda T, Sato N, et al. Improvement in radiation techniques for locally advanced cervical cancer during the last two decades. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(8):1295-303.
5. Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, Bradfield L, Erickson BA, Fields EC, et al. Radiation Therapy for Cervical Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(4):220-34.

Komplikacije radioterapije

J. Ličina

Institut za onkologiju Vojvodine, Srbija

Radioterapija ima značajnu ulogu u lečenju ginekoloških tumora, a posebno karcinoma grlića materice, karcinoma endometrijuma, ali i karcinoma vulve i vagine. U eri modernih terapijskih modaliteta, život onkoloških bolesnika je značajno produžen. Stoga je važno da komplikacije primenjene terapije budu što manje, a kvalitet života pacijenata što bolji. Osnovni postulat savremene radioterapije je isporuka maksimalne doze na ciljni volumen uz maksimalnu poštedu okolnih zdravih tkiva i organa. To se postiže primenom savremenih tehnika zračne terapije kao što su intenzitetom modulirana radioterapija (*eng. Intensity modulated radiation therapy - IMRT*) i volumetrijski modulirana ark terapija (*eng. Volumetric modulated arc therapy - VMAT*).

Kod radioterapije ginekoloških karcinoma najveći problem predstavljaju komplikacije koje nastaju od strane gastrointestinalnog trakta, urogenitalnog trakta, ali i hematopoetskog sistema, čija je značajna rezerva locirana u pljosnatim kostima karličnog prstena i kičmenim pršljenovima. Mehanizam nastanka radijacionih oštećenja nije u potpunosti istražen. Prilikom prolaska kroz tkivo, jonizujuće zračenje oslobađa energiju što dovodi do jonizacije atoma i formiranja slobodnih radikala u biomolekulima koji dovode do oštećenja ćelijske DNK. Doza zračenja i način fracionisanja značajno utiču na nastanak toksičnih efekata zračne terapije. Hemioterapija koja se često primenjuje konkomitantno sa radioterapijom dodatno povećava mogućnost za nastanka komplikacija u toku zračnog tretmana. Volumen zdravih okolnih organa (*eng Organs at risk - OAR*) takođe ima uticaja na mogućnost nastanka i stepen komplikacija. Radiosenzitivnost ćelija organa takođe značajno utiče na nastanak toksičnih efekata zračne terapije. Čelije koje se brže obnavljaju su osetljivije na zračenje

Najznačajnije komplikacije koje nastaju kao posledica zračne terapije ginekoloških karcinoma su: dijareja, radijacioni cistitis i hematološke komplikacije. Savremen radioterapija usmerena je na razvoj hardvera i softvera za što precizniju aplikaciju planirane doze zračenja, a samim tim i smanjenje komplikacije i unapređenje kvaliteta života onkoloških bolesnika.

Reference

1. Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(5):437-454.
2. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203 [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2019 Mar 20;37(9):761] [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2020 Apr 1;38(10):1118]. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2538-2544.

3. Mohan G., T P Hamma A, Jijo AJ et al. Recent advances in radiotherapy and its associated side effects in cancer—a review. *JoBAZ* 2019;80:14.
4. Sapienza LG, Salcedo MP, Ning MS, et al. Pelvic Insufficiency Fractures After External Beam Radiation Therapy for Gynecologic Cancers: A Meta-analysis and Meta-regression of 3929 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(3):475-484.
5. Cosgrove CM, Salani R. Ovarian effects of radiation and cytotoxic chemotherapy damage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;55:37-48.

			
<p>Vaginal Cancer Guidelines</p>	<p>Endometrial Carcinoma Fertility sparing treatment</p>	<p>Non-Epithelial Ovarian Cancers in Adolescents and Young Adults</p>	<p>Cervical Cancer Guidelines</p>
<p>Posted Jun 2023</p>	<p>Posted Mar 2023</p>	<p>Posted Nov 2019</p>	<p>Jointly developed by ESGO, ESTRO and ESP</p>
<p>Posted Jun 2023</p>			
			
<p>Ovarian Cancer Guidelines</p>	<p>Endometrial Cancer Guidelines</p>	<p>Vulvar Cancer Guidelines</p>	<p>Ovarian Cancer Peri- Operative Management</p>
<p>ESGO Guidelines for Ovarian Cancer Surgery</p>	<p>ESGO-ESTRO-ESP</p>	<p>Developed by ESGO</p>	<p>Developed by ESGO.</p>
<p>Posted Jan 2018</p>	<p>Posted Jan 2021</p>	<p>Posted Jun 2023</p>	<p>Posted Sep 2021</p>

<https://ugos.rs/esgo-kutak/>