

ENDOMETRIAL CARCINOMA - ANGIOGENESIS AND REVIEW OF THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR

KARCINOM ENDOMETRIJUMA - ANGIOGENEZA I OSVRT NA ULOGE VASKULARNOG ENDOTELNOG FAKTORA RASTA

Danilo Obradović¹, Dejan Oprić¹

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za patologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: drdaniloobradovic@gmail.com

Abstract

Endometrial carcinomas (EC) represent the most common malignant tumors of the female reproductive system and the sixth most common in the female population with an increased incidence of morbidity and mortality over the past three decades. In addition to stage, grade and type of tumor, these are the most significant prognostic factors of the biological behavior of EC and in current clinical practice are based on pathohistological examination. The shortcomings of the current histological classification are cited as one of the key limiting factors in further research, as well as in the understanding of EC carcinogenesis and improving therapeutic protocols. A new molecular classification of EC was formulated, based on the analysis of molecular biological features, recognized as highly related to the specific clinical course. Considerable efforts have been made to understand the process of angiogenesis as one of the key processes in tumor growth. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family is a group of proangiogenic ligands that play a central role in the process of physiological and pathological angiogenesis. This factor is the most widely investigated angiogenic one as a potential biomarker and target for targeted therapy. After vast research, clinical studies have shown significant advances in the development of anti-angiogenic therapy directed at VEGF, predominantly in the form of combined therapy. In defining therapeutic groups, this therapy relies on the molecular classification of EC. Antiangiogenic therapy is limited to small specific groups of patients, associated with side effects, and numerous patients who initially responded to targeted therapy develop resistance over time, which indicates the further need for a better understanding of the mechanisms and factors involved in the angiogenic process of EC. Potentially promising advances in the development of targeted therapeutic options for EC can be expected within the integration of molecular features of EC as a factor in the context of histological classification.

Keywords

endometrial carcinoma
angiogenesis
vascular endothelial
growth factor
molecular classification

Sažetak

Karcinomi endometrijuma (engl. *endometrial carcinoma*, EC) predstavljaju najčešće maligne tumore ženskog reproduktivnog sistema i šesti su po učestalosti javljanja u ženskoj populaciji, sa rastućom incidencijom obolevanja i mortaliteta tokom prethodne tri decenije. Pored stadijuma, najznačajniji prognostički faktori biološkog ponašanja EC su gradus i tip tumora i u aktuelnoj kliničkoj praksi su zasnovani na patohistološkom pregledu. Nedostaci aktuelne histološke klasifikacije se navode kao jedan od ključnih ograničavajućih faktora u daljim istraživanjima, kao i u razumevanju karcinogeneze EC i unapređenja terapijskih protokola. Formulirana je nova molekularna klasifikacija EC koja je zasnovana na analizi molekularno-bioloških karakteristika, koje su veoma povezane sa specifičnim kliničkim tokom. Uloženi su značajni naponi u cilju razumevanja procesa angiogeneze kao jednog od ključnih procesa u tumorskom rastu. Familija vaskularnih endotelih faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) grupa je proangiogenih liganda koji imaju centralnu ulogu u procesu fiziološke i patološke angiogeneze. Vaskularni endotelni faktori rasta su najšire ispitivani angiogeni faktori kao potencijalni biomarkeri i meta ciljne terapije. Nakon brojnih istraživanja, kliničke studije su pokazale značajne iskorake u razvoju antiangiogene terapije usmerene na VEGF i to prvenstveno u formi kombinovane terapije. U definisanju terapijskih grupa, ova terapija se oslanja na molekularnu klasifikaciju EC. Antiangiogena terapija je ograničena na male specifične grupe pacijenata, povezana je sa neželjenim efektima i mnogi pacijenti koji su prvobitno reagovali na ciljanu terapiju s vremenom su razvili rezistenciju, što ukazuje na dalju potrebu za boljim razumevanjem mehanizama i faktora uključenih u angiogeni proces EC. Potencijalni obećavajući iskoraci u unapređenju ciljanih terapijskih opcija za EC mogu se očekivati u okviru integracije molekularnih osobina EC kao faktora u kontekstu histološke klasifikacije.

Ključne reči

karcinom endometrijuma,
angiogeneza,
vaskularni endotelni
faktor rasta,
molekularna klasifikacija

Karcinom endometrijuma

Karcinomi endometrijuma (engl. *endometrial carcinoma*, EC) predstavljaju najčešće maligne tumore ženskog reproduktivnog sistema i šesti su po učestalosti javljanja u ženskoj populaciji. Učestalost pojave EC je najveća u populaciji ženskih osoba u perimenopauzalnom, menopauzalnom i postmenopauzalnom dobu, sa najvišom incidencijom između 55. i 64. godine života. Iako učestaliji u navedenom životnom dobu, procenjeno je da je približno 20% žena dijagnostikovano pre nastupanja menopauze, a oko 5% žena pre 40. godine života, čineći grupu pacijentkinja heterogenom i stvarajući varijacije u terapijskim ciljevima. Prema izveštajima Američkog udruženja za borbu protiv raka (engl. *American Cancer Society*), procenjuje se da će u populaciji Sjedinjenih Američkih Država (SAD) godišnje biti dijagnostikovano 66.570 slučajeva, a da će, usled ove bolesti, godišnje preminuti 12.940 žena. Incidencija obolevanja od od 2000. godine u porastu je za oko 1% godišnje, dok je mortalitet, koji je bio u dvodecenijskom padu devedesetih godina prošlog veka, od 2009. do 2018. pokazao porast od oko 2% godišnje (1).

Karcinomi endometrijuma predstavljaju maligne epitelne tumore poreklom od epitelih ćelija endometrijalnih žlezda. Kada se govori o karcinomu endometrijuma, neophodno je navesti dve najučestalije hiperplastične promene koje se sreću u tkivu endometrijuma, a to su: prosta hiperplazija endometrijuma bez atipije/benigna hiperplazija endometrijuma (engl. *benign endometrial hyperplasia*, BEH) i kompleksna hiperplazija endometrijuma sa atipijom/endometrijalna intraepitelna

neoplazija (EIN). Benigna hiperplazija endometrijuma je hormonski indukovana promena endometrijuma koja se klinički uobičajeno uočava ultrazvučnim pregledom materice kao zadebljanje tkiva endometrijuma. Ove promene često su praćene abnormalnim uterinim krvarenjem i histološkim nalazom u vidu umnožavanja žlezda i strome endometrijuma. Kod BEH je rizik od razvoja EC 1-3%. Endometrijalna intraepitelna neoplazija se smatra prekursorskom lezijom EC, a podaci bazirani na kliničkom iskustvu su pokazali da će kod 30% žena sa dijagnostikovanom EIN-om tokom prve godine praćenja biti dijagnostikovan EC (2,3).

Faktori rizika za razvoj karcinoma endometrijuma

Ključni faktori rizika za nastanak EC predstavljaju: visoka izloženost estrogenima, endogenog ili egzogenog porekla (bez oponiranog progesteronskog dejstva), visok indeks telesne mase, fizička neaktivnost, kasna menopauza, infertilitet, nuliparnost, sindrom policističnih jajnika, Linčov sindrom, kao i upotreba leka tamoksifena kod žena sa karcinomom dojke (1,2). Jedna od prekretnica u razumevanju patogeneze EC su podaci o uticaju jake estrogene stimulacije neoponirane dejstvom progesterona. Ovakav zaključak je proistekao iz studija gde je uočeno značajno povećanje učestalosti javljanja EC kod žena koje su primale hormonsku supstitucionu terapiju (HST) koja je sadržala samo estrogene, dok je u populaciji žena koje su koristile preparate koji su sadržali estrogene i progestine ova pojava izostala (4). Pored opsežnih studija koje su pružile širok spektar informacija na ovu temu, uloga estrogena, iako očigledna i centralna, ostaje kontroverzna usled opažanja da se EC javljaju najčešće

u periodu pred, tokom i nakon menopauze, kada je dokazana niža koncentracija cirkulišućih estrogena. Ova pojava se naziva "paradoks endometrijuma" i predstavlja nepotpuno rasvetljenu dilemu o nastanku i razvoju EC i ulozi estrogena u navedenom procesu (5). Najčešći rani simptom EC su uterino krvarenje u postmenopausalnom dobu i abnormalno uterino krvarenje u reproduktivnom periodu. Dijagnoza se postavlja patohistološkim pregledom kiretmana kavuma uterusa. Uobičajene terapije su hirurška (histerektomija), radioterapija i hemoterapija, o čemu će biti reči u daljem tekstu (1, 2).

Klasifikacija karcinoma endometrijuma

Histološki tipovi EC su: endometrioidni, serozni, svetloćelijski, nediferencirani, dediferencirani, mešoviti karcinom, mezonefrički, karcinom skvamoznih ćelija bez dalje mogućnosti određenja, mucinozni karcinom - intestinalni tip, karcinom nalik mezonefričkom karcinomu i karcinosarkom bez dalje mogućnosti određenja (2). Prema tradicionalnoj podeli, EC su prema Bokmanu (Bokhman) klasifikovani na tip I, endometrioidni karcinom endometrijuma (engl. *endometrioid endometrial carcinoma*-EEC) i tip II, karcinome endometrijuma neendometrioidne morfologije. Endometrioidni karcinomi endometrijuma su dominantno estrogen zavisni, nastaju na bazi hiperplazije i imaju povoljniju prognozu. Tip II EC nastaju na bazi atrofije endometrijuma, agresivnijeg su biološkog ponašanja i povezani su sa pojavom mutacije gena TP53 (3, 5 - 8). Endometrioidni karcinom endometrijuma čini 85% slučajeva i predstavlja visoko estrogeno zavisni tumor, sa mnoštvom dokaza koji ukazuju na nastanak na bazi hiperplazije. Estrogeni receptor alfa (ER α) glavni je faktor preko kojeg estrogeni stimulišu mitogenu i proliferativnu aktivnost u zdravom endometrijumu i EC (9). Pokazano je da estradiol (E2) stimuliše proliferaciju i migraciju ćelija EC dejstvom na ER α . Paradoksalno, pokazalo se da je prisustvo ER α pozitivnosti u EEC pozitivan prognostički marker, za razliku od ER α negativnih EC, koji su agresivniji tumori sa lošijom prognozom (10).

Gradiranje i stadijum karcinoma endometrijuma

Ključni prognostički i prediktivni faktori za EC su histološki gradus i klinički stadijum tumora. Aktuelnim sistemom gradiranja, prema Međunarodnoj federaciji ginekologije i akušerstva (engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO), EC su podeljeni na: dobro, srednje i slabo diferencirane tumore (gradus 1, 2 i 3), dok su ove kategorije, u slučaju EEC, grupisane kao promene niskog gradusa (engl. *low grade* - gradusi 1 i 2) i promene visokog gradusa (eng. *high grade* - gradus 3) (1, 2, 8). Ovaj sistem gradiranja se zasniva na glandularnoj arhitektonici. Dobro diferenciran EEC ima karakterističnu glandularnu arhitektoniku gde se, pored pleomorfizma, uočava tkivna atipija koja se odlikuje pojavom blisko postavljenih tumorskih žlezda bez prisustva razdvajajuće strome, što se naziva kompleksan obrazac rasta. Sa progresijom dediferencijacije, tumorske žlezde postaju sve bliže postavljene i zbijanjem formiraju polja solidnog

izgleda, a u daljem toku se uočavaju sve uniformnija polja tkiva sa opadajućom mogućnošću raspoznavanja žlezdanih struktura, što se naziva solidan obrazac rasta. Određivanje histološkog gradusa EC je bazirano na proceni zastupljenosti navedenih obrazaca rasta. Tumori gradusa 1 imaju $\leq 5\%$ tumorskog tkiva sa solidnim obrascem rasta, dok ostatak tkiva grade jasno uočljive tumorske žlezde u kompleksnom obrascu. Tumori gradusa 2 imaju 6% do 50%; a tumori gradusa 3 su sa $> 50\%$ tumorskog tkiva sa solidnim obrascem rasta. Pri gradiranju EEC je neophodna distinkcija između solidnih polja rasta tumora i delova tumora sa skvamoznom metaplazijom. Gradus EEC se uvećava za vrednost 1 u slučajevima kada je citološka atipija visoko izražena u preko 50% tumorskih ćelija (2, 8).

Stadijum bolesti prema TNM i FIGO klasifikaciji određen je u zavisnosti od sledećih parametara: ograničenosti tumora na telo uterusa, dubine invazije miometrijuma (u zavisnosti da li je dubina invazije veća ili manja od 50% debljine), invazije strome cerviksa, lokalne invazije okolnih struktura (zahvatanje seroze uterusa, adneksa, vagine, parametrijuma, mukoze creva, mokraćne bešike), prisustva metastaza u pelvičnim i paraaortalnim limfnim čvorovima, kao i prisustva udaljenih metastaza (2).

Molekularna klasifikacija karcinoma endometrijuma

Aktuelne metode stratifikacije EC uključuju grupisanje na osnovu molekularno-bioloških karakteristika, koje su prepoznate kao visoko povezane sa specifičnim kliničkim tokom, suštinski nezavisno od histološkog podtipa i gradusa. Ciljevi nove klasifikacije obuhvataju prvenstveno unapređenje prognostičke vrednosti klasifikacije karcinoma endometrijuma, ali i podizanje stope reproducibilnosti, kao i stepena slaganja između inicijalne dijagnoze postavljene na materijalu dobijenom kiretažom kavuma uterusa sa konačnim nalazom utvrđenim histopatološkim pregledom nakon histerektomije.

Molekularna kategorizacija se zasniva na preciznoj interpretaciji imunohistoheмиjske (IHC) analize broja mutacija popravke - neslaganja (engl. *mismatch repair*, MMR), IHC analizi ekspresije p53 proteina (proteinskog produkta onkogenog TP53), kao i analizi mutacija gena koji kodira enzim DNK polimerazu epsilon (engl. *polymerase epsilon* - POLE) genskim sekvencioniranjem.

Novi sistem molekularne klasifikacije definiše četiri tipa EC:

1) Ultramutirani (POLE - mutantni) EC su najfrekventniji u grupi mlađih žena unutar populacije pacijentkinja sa EC. Ne pokazuju korelaciju biološkog ponašanja sa poznatim metaboličkim faktorima i karakterišu se veoma dobrim kliničkim ishodom, niskom stopom recidiva, nezavisno od histološkog tipa, kao i mortalitetom manjim od 1%;

2) Hipermutirani (engl. *MMR deficient*, MMRd) EC se javljaju u starosno heterogenoj grupi pacijentkinja i predstavljaju grupu tumora sa umereno dobrom prognozom koja je zavisna od kliničkog stadijuma; MMRd karakteriše mikrosatelitska nestabilnost usled deficijentne

popravke neslaganja, sa desetostruko većom stopom mutacija u odnosu na grupu mikrosatelitski stabilnih tumora (engl. *micro satellite stable*, MSS) i tumora sa niskom stopom MMR mutacija (engl. *MMR-proficient*, MMRp). Većina slučajeva je posledica somatskih mutacija, a u oko 10% slučajeva javlja se u okviru Linčovog sindroma, kao posledica deficijentnog MMR procesa unutar germinativnih ćelija, dok je većina slučajeva posledica somatskih mutacija, prvenstveno povezanih sa epigenetski uzrokovanom hipermetilacijom promotora MLH1 gena;

3) Karcinomi endometrijskuma sa velikim brojem kopija p53 proteina (p53 - abnormalan) karakterišu mutacije gena TP53, sa značajnim porastom broja kopija i niskom stopom broja mutacija. Ovaj molekularni profil je pronađen u 20% EC. Uprkos činjenici da je mutacija p53 pojava karakteristična za serozni karcinom i karcinosarkom uterusa, približno 50% tumora ove molekularne grupe čine pacijentkinje sa EC drugih histoloških tipova, uključujući slučajeve EEC niskog gradusa. Ovu grupu karakteriše nesrazmerno visok stepen mortaliteta (50-70%);

4) Karcinomi endometrijskuma bez specifičnog molekularnog profila (engl. *no specific molecular profile*, NSMP) predstavlja dijagnozu isključenja i odnosi se na grupu tumora koju čine EC bez uočenog odstupanja u ekspresiji p53, bez POLE mutacija, kao i MMRp EC. Ovi karcinomi čine najvećim delom EEC i karakteriše ih prognoza koja varira od odlične do umereno povoljne i koja je u velikoj meri zavisi od kliničkog stadijuma bolesti i histološkog gradusa i podtipa tumora (11).

Angiogeneza i rast tumora

Rast tumora se, prema njegovoj zavisnosti od vaskularizacije, može podeliti na dve faze. Prva je inicijalna faza rasta, kada je tumorski rast nezavisan od stvaranja novih krvnih sudova zbog sposobnosti da se snabde potrebnim nutritivnim i kiseonikom putem difuzije iz okolnih tkiva. Ova faza traje sve dok zapremina tumorskog tkiva ne postane veća od 2 mm³. Sledeća faza je vaskularno zavisna, kada je za dalji rast neophodno formiranje novih krvnih sudova kako bi se podržali metabolički zahtevi neoplastičnog tkiva (12). Rast krvnih sudova se odvija u vidu vaskulogeneze i angiogeneze. Vaskulogeneza je stvaranje primitivnih krvnih sudova i vaskularnih pleksusa u delovima tkiva koja nisu prethodno vaskularizovana. Odvija se diferencijacijom angioblasta i karakteristična je za embrionalni period razvoja. Angiogeneza je rast novih krvnih sudova iz prethodno postojeće vaskulature. Postoje četiri mehanizama angiogeneze: vaskularno grananje, intususepcija, elongacija i inkorporacija progenitorskih endotelnih ćelija poreklom iz koštane srži u zid postojećih kapilara na mestu formiranja novog krvnog suda. Prvi, i najšire prihvaćeni, mehanizam vaskularnog grananja naziva se klasična angiogeneza. Ovaj proces se odvija kroz faze aktivacije endotelne ćelije, degradaciju bazalne membrane, migracije i proliferacije endotelne ćelije sa formiranjem vaskularnih pupoljaka i tubusa, stabilizacije novostvorenog krvnog suda, mobilizacijom pericita i

razvojem glatkomišićnih ćelija. Intususepcija se odvija deponovanjem matriksa uzdužnom osom lumena krvnog suda, duž koje se zatim odvija migracija endotelne ćelije, konačno ga deleći na dva odvojena suda. Vaskularna elongacija se najvećim delom javlja tokom faze rasta organizma. (12,13). Angiogeneza je deo regularnog razvoja u fetalnom dobu, dok je u adultnom periodu deo fizioloških procesa, kao što su menstrualni ciklus i zarastanje rana, ali je i deo patoloških procesa poput endometrioze, dijabetesne retinopatije i reumatoidnog artritisa. Najvećim delom je stimulisana hipoksijom tkiva. U fiziološkim uslovima je regulisana faktorima koji je stimulišu ili inhibiraju, dok rast tumora karakteriše gubitak kontrole nad angiogenozom. Ovo se dešava kroz konstantnu sintezu proangiogenih i smanjenje stvaranja antiangiogenih faktora, što se naziva „angiogeni prekidač“, a dovodi do brzog formiranja krvnih sudova. Nedovoljno inhibirana, patološka angiogeneza ključni je proces nekontrolisanog rasta tumora (12-14).

Vaskularni endotelni faktor rasta

Familija vaskularnih endotelne faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) grupa je proangiogenih liganda kojoj pripadaju VEGF-A, -B, -C, -D i placentni faktor rasta (engl. *placental growth factor*, PlGF). Vaskularni endotelni faktori rasta imaju centralnu ulogu u procesu fiziološke i patološke angiogeneze. Ovi faktori rasta su sekretovani i unutar masnog tkiva i povezani su sa gojaznošću. Oni uspostavljaju svoje efekte preko specifičnih receptora kao što su VEGFR1 (engl. *fms-like tyrosine kinase 1*, FLT1), VEGFR2 (engl. *kinase insert domain receptor*, KDR) i VEGFR3. Uprkos činjenici da svi spadaju u grupu srodnih tirozin kinaznih membranskih receptora, efekti VEGF receptora se razlikuju. Dok su FLT1 i KDR povezani sa angiogenozom, VEGFR3 učestvuje u procesu limfangiogeneze. Poznata je i solubilna forma VEGF-R1 (sFLT), za koju se smatra da predstavlja antiangiogeni marker.

Vaskularni endotelni faktor rasta kao biomarker u karcinomu endometrijskuma

Vaskularni endotelni faktor rasta A je najistaknutiji i najčešće proučavan proangiogeni faktor, za koji je pokazano da ima centralnu ulogu u angiogenezi EC. Pojedine studije pokazuju povezanost povećane imunohistohemijske ekspresije VEGF-A i procesa dediferencijacije tumorskih ćelija EC. Navedene studije istovremeno sugerišu povećanje ekspresije VEGF-A u EC kao marker lošije prognoze i agresivnijeg biološkog ponašanja tumora. Đobek (Dziobek) i sar. navode postojanje pozitivne korelacije nivoa imunohistohemijske ekspresije VEGF-A sa histološkim gradusom EC, dok je povećanje ekspresije VEGF-B uočeno u EC gradusa 1 i 2 u poređenju sa zdravim kontrolama. Takođe je uočeno prateće sniženje ekspresije ovog faktora u tumorima gradusa 3, koje je protumačeno kroz potencijalnu regulatornu ulogu VEGF-B u kontroli procesa angiogeneze u EC, čiji gubitak

utiče na agresivnije biološko ponašanje koje prati gubitak diferencijacije. Holand (Holland) i sar. navode slične rezultate na uzorku zdravih kontrola, atipične kompleksne hiperplazije i EC gradusa 1, 2 i 3. Ova studija navodi odsustvo ekspresije VEGF-A u benignim promjenama endometrijuma, nasuprot rastu ekspresije u slučajevima atipične kompleksne hiperplazije, kao i u EC. Ovi nalazi se mogu protumačiti kao potencijalna uloga VEGF-A u malignoj transformaciji u tkivu endometrijuma (12, 13, 16) (slika 1).

U pojedinim studijama analizirana je prognostička i prediktivna uloga serumskih koncentracija VEGF, kao i solubilnih formi njihovih receptora. Saarelainen (Saarelainen) i sar. su analizom preoperativno određenih serumskih vrednosti VEGF, sFLT i CD105 konstatovali postojanje korelacije između povišenih vrednosti VEGF u serumu pacijentkinja koje su podvrgnute histerektomiji zbog EEC, sa prisustvom metastaza (17). Pojedinim studijama je pokazana povezanost preoperativno povišenih nivoa VEGF-R2 sa dužinom preživljavanja, kao i vrednost povećane serumske koncentracije VEGF kao prediktivnog faktora prisustva metastaznih depozita unutar paraaortalnih limfnih nodusa kod pacijentkinja sa EC (18).

Vaskularni endotelni faktor rasta kao ciljno mesto terapije

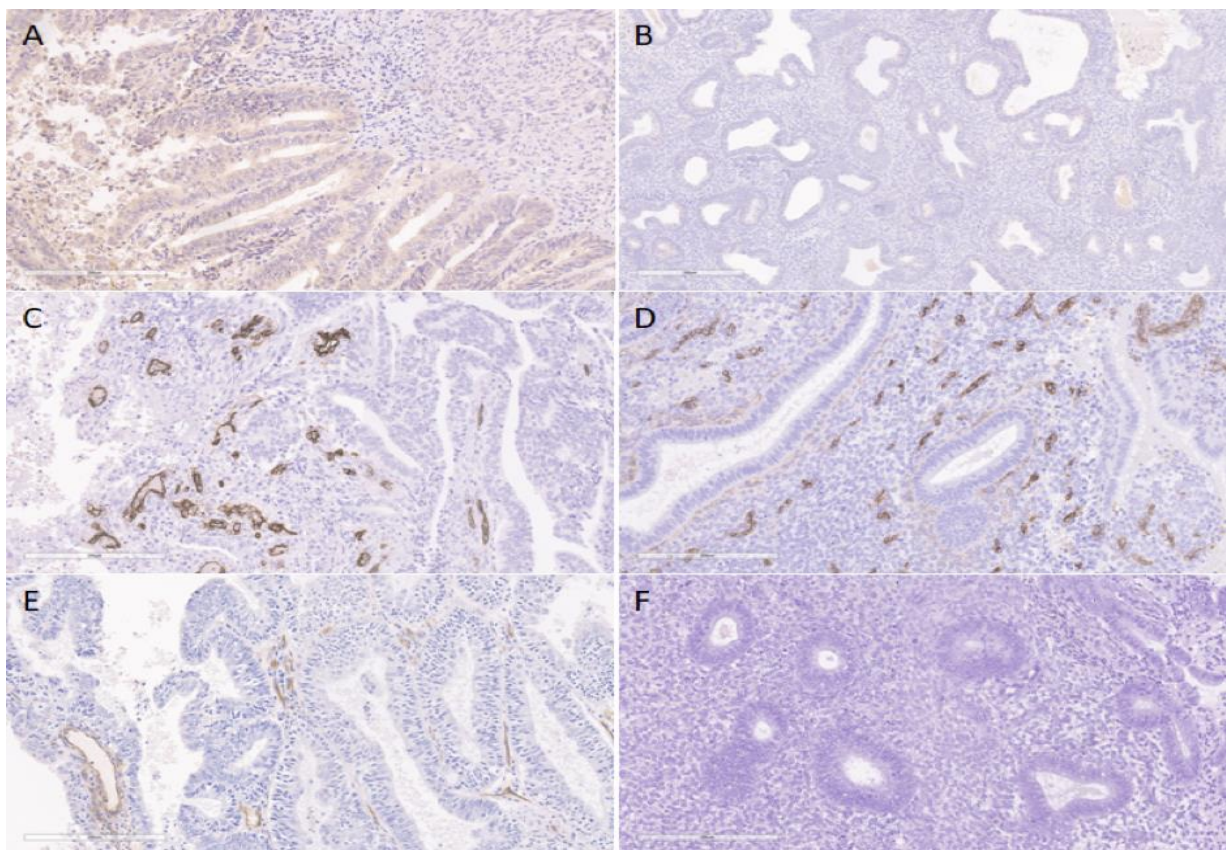
Standardni terapijski protokol za EC čini histerektomija, sa ili bez adjuvantne radioterapije i/ili hemoterapije, u zavisnosti od rizika za recidiv bolesti. Zbog nedostatka efikasnih terapijskih opcija, lečenje

pacijentata sa EC u uznapređovalom stadijumu veoma je kompleksno.

Zbog važnosti neovaskularizacije za rast tumora uloženi su naponi da se razvije antiangiogena terapija za lečenje EC (12). Glavne klase antiangiogenih lekova su anti-VEGF monoklonska antitela (bevacizumab), solubilni VEGFR (aflibercept), inhibitori angiopoetin-Tie2 receptora (trebananib) i inhibitori tirozin kinaze (brivanib, cediranib, nintedanib, sunitinib i lenvatinib) (12). Bevacizumab je trenutno najšire ispitivani lek iz grupe anti-VEGF ciljnih lekova.

On predstavlja monoklonsko anti-VEGF antitelo koje se već primenjuje u terapiji karcinoma kolona, pluća i dojke. Uprkos višegodišnjim ispitivanjima, monoterapija bevacizumabom nije dala povoljne terapijske ishode u populaciji pacijentkinja sa EC. S druge strane, terapijski režim koji je uključivao kombinaciju hemoterapije i bevacizumaba pokazao je produženje perioda preživljavanja bez progresije, kao i ukupno veće preživljavanje u grupi pacijentkinja sa TP53 mutiranim EC (p53 - abnormalan). Istovremeno, novije studije su pokazale da bevacizumab daje obećavajuće rezultate u kombinaciji sa mTOR inhibitorima everolimusom i temsirolimusom. Tokom pretkliničkih ispitivanja, ovaj terapijski režim je pokazao nizak nivo toksičnih i neželjenih efekata, a u studiji je takođe definisana preporučena terapijska doza i istraživanje je ušlo u II fazu kliničkih ispitivanja (19).

Najnovija klinička ispitivanja pokazuju da je kombinacija inhibitora tirozin kinaze, lenvatiniba, i



Slika 1. Imunohistohemijska ekspresija VEGF-A u EC (A), i u BEH (B), endotelnog markera CD34 u EC (C), i u BEH (D) i markera neoangiogeneze CD105 u EC (E) i u BEH (F)

monoklonskog antitela koje je blokator proteina za programiranu ćelijsku smrt (engl. *Programmed Cell Death Protein 1*, PD-1), po imenu pembrolizumab, jedina pokazala veću stopu preživljavanja u poređenju sa hemoterapijom. Ova kombinacija je posebno efikasna kod prethodno lečenih pacijentkinja sa EC koje pripadaju grupi mikrosatelitski stabilnih (MSS) i sa tumorima sa niskom stopom MMR mutacija (MMRp) (20).

Antiangiogeno terapija je ipak ograničena na male specifične grupe pacijenata, povezana je sa neželjenim efektima i mnogi pacijenti koji su prvobitno reagovali na ciljanu terapiju s vremenom razvijaju rezistenciju, što ukazuje na dalju potrebu za boljim razumevanjem mehanizama i faktora uključenih u angiogeni proces EC (12, 14). Potencijalni obećavajući iskoraci u unapređenju ciljanih terapijskih opcija za EC mogu se očekivati u okviru definisanja terapijskih grupa oslanjajući se na molekularne karakteristike EC, ali i u usklađivanju patohistološke sa novom molekularnom klasifikacijom kroz tumačenje genetskih aberacija u kontekstu poznatih bioloških specifičnosti podtipova EC.

15. Berger AA, Dao F, Levine DA. Angiogenesis in endometrial carcinoma: Therapies and biomarkers, current options, and future perspectives. *Gynecol Oncol.* 2021 ;160(3):844-50.
16. Dziobek K, Oplawski M, Grabarek BO, Zmarzły N, Tomala B, Halski T, et al. Changes in the Expression Profile of VEGF-A, VEGF-B, VEGFR-1, VEGFR-2 in Different Grades of Endometrial Cancer. *Curr Pharm Biotechnol.* 2019;20(11):955-63.
17. Saarelainen SK, Staff S, Peltonen N, Lehtimäki T, Isola J, Kujala PM, et al. Endoglin, VEGF, and its receptors in predicting metastases in endometrial carcinoma. *Tumour Biol.* 2014 ;35(5):4651-7.
18. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Jonska-Gmyrek J, Berezowska A, Radziszewski J, Bidzinski M, et al. Clinical significance of pretreatment serum levels of VEGF and its receptors, IL- 8, and their prognostic value in type I and II endometrial cancer patients. *PLoS One.* 2017;12(10):e0184576.
19. Lee SY. Tailored Therapy Based on Molecular Characteristics in Endometrial Cancer. *Biomed Res Int.* 2021; 2021:2068023.
20. Park J, Lee J, Lee Y, Shim S, Suh D, Kim J. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2021. *J Gynecol Oncol.* 2022;33(2):e43.A Review of Clinical, Radiological, and Histopathological Phenotypes. *International Journal of Stroke* 2012;7(1):36-46.

Literatura

1. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2021.* Atlanta: American Cancer Society; 2021. 1–72. (Suggested citation)
2. Herrington CS, (ed.). Editorial Board WHOCOT.WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, 2020.
3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 ;15(1):10-7.
4. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005;365(9470):1543-51.
5. Miyamoto T, Shiozawa T. Two-sided role of estrogen on endometrial carcinogenesis: stimulator or suppressor. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(5):370-5.
6. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012 ;120(2 Pt 1):383-97.
7. Buhtoiarova TN, Brenner CA, Singh M. Endometrial Carcinoma: Role of Current and Emerging Biomarkers in Resolving Persistent Clinical Dilemmas. *Am J Clin Pathol.* 2016 ;145(1):8-21.
8. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol.* 2019 ;38 Suppl 1:S64-S74.
9. Saimi M, Moriya S, Li ZL, Miyaso H, Nagahori K, Kawata S, et al. Cytonuclear Estrogen Receptor Alpha Regulates Proliferation and Migration of Endometrial Carcinoma Cells. *Tokai J Exp Clin Med.* 2021 ;46(1):7-16.
10. Backes FJ, Walker CJ, Goodfellow PJ, Hade EM, Agarwal G, Mutch D, et al. Estrogen receptor-alpha as a predictive biomarker in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):312-7.
11. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet.* 2022 ;399(10333):1412-28.
12. Roškar L, Roškar I, Rižner TL, Smrkolj Š. Diagnostic and Therapeutic Values of Angiogenic Factors in Endometrial Cancer. *Biomolecules.* 2021;12(1):7.
13. Holland CM, Day K, Evans A, Smith SK. Expression of the VEGF and angiopoietin genes in endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(5):891-8.
14. Weston G, Rogers PA. Endometrial angiogenesis. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(6):919-36.