

Z BIOMARKERJI VODENO ZDRAVLJENJE PRI RAKU JAJČNIKOV

Biomarker-guided targeted therapy in ovarian cancer

Petra Škerl, Srdjan Novaković

Povzetek

Glede na priporočila mednarodnih strokovnih združenj, genetsko testiranje bolnic z epitelnim rakom jajčnikov izpostavlja določanje okvare homologne rekombinacije (HRD) za napoved odziva na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov. Opredelitev HRD vključuje biomarkerje kot so patogene različice (mutacija) v genih *BRCA1/2* (zarodna in somatska), povišana stopnja metilacije promotorske regije genov *BRCA1/2* in za HRD značilna genomska nestabilnost (GIS). GIS je lahko posledica patogenih različic (mutacij) in epigenetskih sprememb, tako v genih *BRCA1/2*, kot tudi v drugih genih vključenih v delovanje homologne rekombinacije. Za razliko od ESMO smernic, ki priporočajo samo genetsko testiranje HRD, je v smernicah NCCN poleg določanja HRD, v primeru ponovitve bolezni, opredeljeno tudi genetsko testiranje univerzalnih molekularnih biomarkerjev, kot so določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI), določanje mutacijskega bremena tumorja (TMB), dokazovanje patogene različice (mutacije) *BRAF V600E* ter *NTRK* in *RET* genskih fuzij – biomarkerjev, s katerimi napoved zdravljenja temelji na uporabi odobrenih tarčnih zdravil na osnovi molekularnih značilnosti tumorja, ne glede na vrsto raka.

Ključne besede: rak jajčnikov, smernice, biomarkerji, zaviralci PARP, okvara homologne rekombinacije (HRD), *BRCA1/2*, *HRR* geni, TMB, MSI, *BRAF V600E*

Uvod

V zadnjem desetletju je razvoj molekularno-genetskih metod, predvsem sekvenciranja druge generacije (NGS), omogočilo opredelitev molekularnih značilnosti tumorjev ter odprlo možnosti genetskega testiranja za različne molekularne biomarkerje, ki so med drugim pomembni pri načrtovanju bolniku prilagojenega zdravljenja.

Rak jajčnikov na podlagi molekularno-genetskih značilnosti zajema zelo heterogeno skupino. Večino (90%) karcinomov jajčnika predstavlja epitelni rak jajčnikov (EOC), ki ga na podlagi histopatoloških, imunohistoloških in molekularnih značilnosti delimo v pet osnovnih in najbolj pogostih podtipov: serozni karcinom visokega gradusa (HGSC; 70% EOC), endometroidni karcinom (EC; 10% EOC), svetlocelični karcinom (CCC; 6 – 10% EOC), serozni karcinom nizkega gradusa (LGSC; 5% EOC) in mucinozni karcinom (MC; 3 – 4% EOC). Najbolj pogoste molekularno-genetske značilnosti posameznega podtipa so povzete po ESMO smernicah in so prikazane v Tabeli 1.

Tabela 1: Molekularno-genetske značilnosti pri posameznih najpogostejših podtipih epitelnega raka jajčnikov.

Podtip jajčnikov	epitelnega raka	Molekularno-genetske značilnosti
serozni karcinom gradusa (HGSC)	visokega	<i>TP53</i> <i>BRCA1/2</i> <i>HRD</i>
endometroidni karcinom (EC)		<i>CTNNB1</i> <i>ARID1A</i> <i>PTEN</i> <i>KRAS</i> <i>TP53</i> (EC visokega gradusa) <i>MSI/dMMR</i>
svetlocelični karcinom (CCC)		<i>ARID1A1</i> <i>PIK3CA</i> <i>PTEN</i> <i>MSI/dMMR</i>
serozni karcinom gradusa (LGSC)	nizkega	<i>KRAS</i> <i>BRAF</i> <i>RAF</i> <i>NRAS</i> <i>PIK3CA</i>
mucinozni karcinom (MC)		<i>CDKN2A</i> <i>KRAS</i> <i>HER2 (ERBB2)</i>

Molekularni biomarkerji pri načrtovanju tarčnega zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov

Genetsko testiranje bolnic z rakom jajčnikov temelji na priporočilih (smernicah), ki so jih izoblikovala mednarodna strokovna združenja ESMO (European Society for Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), in ASCO (American Society of Clinical Oncology). Glede na priporočila genetsko testiranje bolnic z epitelnim rakom jajčnikov zajema določanje HRD za napoved odziva na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov, ter v primeru ponovitve bolezni testiranje univerzalnih (*angl. agnostic*) molekularnih biomarkerjev, kot so določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI), določanje mutacijskega bremena tumorja (TMB), dokazovanje patogene različice (mutacije) *BRAF* V600E in dokazovanje *NTRK* in *RET* genskih fuzij

Okvara homologne rekombinacije (HRD)

Okvara homologne rekombinacije (HRD) je pomemben molekularni biomarker, ki napove učinkovitost odgovora na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov pri bolnicah z rakom jajčnikov. Zaviralci PARP proteinov najučinkoviteje delujejo na celice z okvarjeno homologno rekombinacijo. Vzrok za HRD je lahko patogene različice (mutacija) v genih *BRCA1/2* ali povišana stopnja metilacije promotorske regije genov *BRCA1/2*. Posledica okvare homologne rekombinacije pa je za HRD značilna genomska nestabilnost (GIS). Za bolnice z rakom jajčnikov, ki imajo dokazano patogeno različico (mutacijo) v genih *BRCA1/2* (zarodno ali somatsko) ali povišano stopnjo metilacije promotorske regije gena *BRCA1* ali dokazano za

HRD značilno genomsko nestabilnost (t.i. pozitiven GIS) je pričakovan dober odgovor na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov.

Pri načrtovanju zdravljenja z zaviralci PARP proteinov je genetsko testiranje bolnic z rakom jajčnikov najprej obsegalo samo genotipizacijo zarodnih patogenih različic (mutacij) v genih *BRCA1/2* iz vzorca periferne krvi. Kasneje pa je genotipizacija tumorjev poleg testiranja zarodnih različic omogočila tudi detekcijo/testiranje somatskih različic ter opredelitev za HRD značilne genomske nestabilnosti (GIS).

Molekularno-genetske teste za določanje HRD v tumorjih lahko razdelimo v dve osnovni skupini: testi za določanje HRD na osnovi sprememb v DNA in testi za določanje HRD na osnovi funkcionalnih testov.

Trenutno so v klinični rabi molekularno-genetski testi iz prve skupine. Ti zajemajo genetske teste, s katerimi določamo patogene različice (mutacije)/stopnjo metilacije v *BRCA1/2* in drugih HRR genih, ter teste, ki temeljijo na dokazovanju genomskih strukturnih sprememb, ki se nakopičijo v tumorjih s HRD, oziroma na merjenju za HRD značilne genomske nestabilnosti (GIS).

Testi, ki omogočajo genotipizacijo *BRCA1/2* in drugih HRR genov temeljijo na metodi NGS in uporabi različnih genskih panelov ter veljajo za zlati standard molekularno-genetskega testiranja bolnic z rakom jajčnikov pri načrtovanju zdravljenja z zaviralci PARP proteinov.

Določanje metilacijskega statusa temelji na uporabi kvantitativnih testov za določanje stopnje metilacije *BRCA1/2* in drugih HRR genov (npr. *RAD51C*). Za zanesljivo izvedbo teh testov je potrebna visoko kvalitetna DNA in visok delež tumorskih celic (vsaj 70%).

Testi, s katerimi merimo za HRD značilno genomsko nestabilnost (GIS), temeljijo na uporabi SNP-mikromrež in NGS ter zahtevnih bioinformacijskih algoritmi. GIS izračunamo na podlagi podatkov o spremembah v številu kopij genov in o porušenih razmerjih alelov po celotnem genomu (izguba heterozigotnosti oziroma LOH - *angl. loss of heterozygosity*), prisotnosti velikih tranzicij znotraj genoma oziroma LST (*angl. large scale transitions*) ter alelnega neravnovesja telomer oziroma TAI (*angl. telomeric allelic imbalance*).

V drugi skupini so funkcionalni testi, ki merijo količino jedrnega proteina RAD51 z imunofluorescenco ali imunohistokemijo. Protein RAD51 je DNA rekombinaza, ki v procesu homologne rekombinacije omogoča prepoznavo in popravljanje dvojnih prelomov DNA. Prednost funkcionalnih testov je, da merijo trenutno oziroma obstoječe stanje homologne rekombinacije. To pomeni, da s takšnim testom lahko zaznamo tudi posledice sekundarnih mutacij in razloge za rezistenco na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov. Omejitvi funkcionalnih testov sta predvsem zahtevna tehnična izvedba testa v rutinski diagnostiki ter trenutno še neznana klinična uporabnost pri napovedi odgovora na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov. Za enkrat funkcionalni testi še niso v klinični rabi.

S trenutnimi metodami je HRD dokazana pri okrog 50% HGSC. Od teh ima 20–25% HGSC dokazano patogeno različico (mutacijo) v genih *BRCA1/2* (13–15% zarodno in 5–7% somatsko patogeno različico). Epigenetske spremembe v genih, ki kodirajo proteine sodelujoče v homologni rekombinaciji (predvsem sprememba metilacijskega statusa promotorskih regij *BRCA 1/2*), naj bi bile prisotne v 11–15%. Preostalih 10–20% HGSC ima opredeljeno okvaro HRD na osnovi prisotnosti LOH, LST in TAI, kot posledica patogenih različic (mutacij) v

drugih (ne *BRCA*) HRR genih (npr. *RAD51C/D*, *BRIP1*). Previdnost je potrebna pri interpretaciji rezultatov v primeru dokazane patogene različice (mutacije) v enem od HRR genov (npr. *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD51B*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIP1*, *BARD1*), saj njihova prisotnost ne pomeni nujno okvare homologne rekombinacije. V tem primeru je smiselno dodatno testiranje in določitev za HRD značilne genomske nestabilnost (GIS), da lahko dokončno opredelimo HRD.

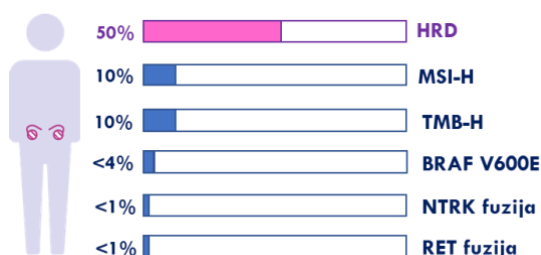
Univerzalni molekularni biomarkerji pri raku jajčnikov

Zdravljenje na podlagi univerzalnih (*angl. agnostic*) molekularnih biomarkerjev temelji na uporabi odobrenih tarčnih zdravil in njihove dokazane učinkovitosti ob prisotnosti specifičnih genetskih in molekularnih značilnosti tumorja, ne glede na vrsto raka (Tabela 2).

Tabela 2: Univerzalni molekularni biomarkerji in odobrena tarčna zdravila pri solidnih tumorjih.

Univerzalni molekularni biomarker	Tarčno zdravljenje				Leto odobritve s strani FDA
MSI/dMMR	Zaviralci	imunskih	kontrolnih	točk	2017, 2022
	<i>(Pembrolizumab, Dostarlimab)</i>				
Visok TMB	Zaviralci	imunskih	kontrolnih	točk	2020
	<i>(Pembrolizumab)</i>				
BRAF V600E	Zaviralci	BRAF/MEK	<i>(Dabrafenib-gxly</i>	+	2022
	<i>Trametinib)</i>				
NTRK fuzije	Zaviralci	NTRK	<i>(Larotrectinib, Entrectinib)</i>		2018, 2019
RET fuzije	Zaviralci	RET	<i>(Selpercatinib)</i>		2022

V primerjavi s HRD, ki velja pri raku jajčnika za specifični molekularni biomarker, za odgovor na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov, je veliko manj kliničnih raziskav, ki bi ugotovljale možnost zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov glede na univerzalne molekularne biomarkerje. Prvi razlog je zagotovo, da so univerzalni molekularni biomarkerji v tumorjih epitelnega raka jajčnikov manj pogosti (Slika 1). Drugi razlog pa predstavljajo priporočila mednarodnih strokovnih združenj za genetsko testiranje bolnic z rakom jajčnika, ki ne zajemajo priporočil glede testiranja univerzalnih markerjev (npr. ESMO in ASCO). Za razliko od ESMO in ASCO smernic, je v mednarodnih smernicah NCCN poleg določanja HRD, v primeru ponovitve bolezni, opredeljeno tudi genetsko testiranje univerzalnih molekularnih biomarkerjev, kot so določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI), določanje mutacijskega bremena tumorja (TMB), dokazovanje patogene različice (mutacije) BRAF V600E in dokazovanje *NTRK* in *RET* genskih fuzij.



Slika 1: Pogostost univerzalnih molekularnih biomarkerjev in okvare homologne rekombinacije (HRD) pri raku jajčnikov. HRD okvara homologne rekombinacije; MSI-H mikrosatelitska nestabilnost; TMB-H visoko mutacijsko breme tumorja.

Mikrosatelitska nestabilnost (MSI/dMMR)

Mikrosatelitska nestabilnost (MSI) tumorskega tkiva je pokazatelj okvare delovanja mehanizmov za popravljanje neujemanj nukleotidnih baz na nivoju DNA (dMMR). Najpogosteje gre za okvaro delovanja oz. izražanja proteinov MLH1, MSH2, MSH6 ali PMS2. Pri raku jajčnikov je okvara MMR pogosto povezana s sindromom Lynch, saj ima velik delež bolnic, ki imajo dokazano zarodno patogeno različico (mutacijo) v genih MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ali *PMS2*), tudi dokazano MSI v tumorju. Večina tumorjev z okvaro MMR pa je sporadičnih.

Na splošno velja, da je okvara MMR oziroma MSI prisotna pri 2-4% vseh vrst rakov (dedni in sporadični). Pri raku jajčnikov je pogostost MSI ocenjena na 3,5-10% vseh rakov jajčnikov, najpogosteje pri endometroidnem karcinomu (EC) in svetloceličnem karcinomu (CCC), zelo redka je pri seroznem karcinomu raka jajčnikov.

MSI je univerzalni molekularni biomarker za izbor bolnikov s solidnimi tumorji za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (npr. pembrolizumabom). Pri bolnicah z rakom jajčnikov z dokazano MSI je bil dokazan primerljiv odgovor na zdravljenje z zaviralci imunskih točk (pembrolizumab, dostarlimab-gxly) kot pri drugih vrstah raka (raziskavi KEYNOTE-158 in GARNET).

Molekularno genetsko testiranje za določanje MSI zajema uporabo različnih metod oziroma pristopov. Osnovni pristop k določanju MSI na molekularnem nivoju je z metodo PCR, kjer pomnožujemo, kot genetske označevalce, t.i. homopolimerne regije v tumorskem in netumorskem tkivu istega bolnika. Najpogosteje se v diagnostiki uporabljata t.i. Bethesda panel 5 genetskih označevalcev (mononukleotidna markerja BAT25 in BAT26, dinukleotidni markerji D2S123, D5S346 in D17S250) ali t.i. Pentaplex panel, ki vključuje 5 mononukleotidnih genetskih označevalcev (BAT25, BAT26, NR21, NR24 in NR27). PCR metoda za določanje MSI velja za zlati standard določanja MSI pri raku debelega črevesa in danke ter raku endometrija. Pri drugih rakih, tudi pri raku jajčnikov, je lahko zanesljivost/občutljivost te metode manjša. Novejši pristop k določanju MSI na molekularnem nivoju je uporaba metode NGS. Pri uporabi tarčnih genskih panelov so v test vključene številne homopolimerne regije oziroma MSI mesta, ki omogočajo določitev MSI. Prednost je, da pri analizi ne potrebujemo netumorskega tkiva. Izziv pa predstavlja interpretacija rezultatov, saj ni na voljo priporočil/smernic, in so potrebne obsežne validacije znotraj posameznega laboratorija.

Mutacijsko breme tumorja (TMB)

Mutacijsko breme tumorja (TMB) je opredeljeno kot število vseh različic v tumorju in je običajno podano kot število različic na milijon pregledanih nukleotidov oziroma kot število različic na eno megabazo (Mb). Običajno je visok TMB (TMB-H) opredeljen kot ≥ 10 različic/Mb. Visok TMB je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (npr. pembrolizumabom) pri vseh solidnih tumorjih. Metode za določanje TMB v rutinski diagnostiki običajno temeljijo na NGS in uporabi velikih genskih panelov.

Povprečen TMB v tumorjih raka jajčnikov je ocenjen na 3,6 različic/Mb. TMB je v veliki meri odvisen od podtipa raka jajčnikov. Okrog 10% bolnic z rakom jajčnikov, ki ima visok TMB, je večina z endometroidnim karcinomom (EC) in svetloceličnim karcinomom (CCC). Med seroznimi karcinomi je po trenutnih podatkih visok TMB pri 4% tumorjev.

Kliničnih raziskav, ki bi specifično vključevale bolnice z rakom jajčnikov z visokim TMB in spremljale njihov odgovor na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk trenutno še ni. Tudi v raziskavi KEYNOTE-158, ki je bila ključna za odobritev pembrolizumaba, ni podatka o vključitvi bolnic z rakom jajčnikov z visokim TMB.

BRAF V600E

Gen *BRAF* nosi zapis za serin/treoninsko kinazo, ki ima ključno vlogo v MAPK signalni poti. Le-ta je zaradi patogene različice (mutacije) v genu *BRAF* prekomerno aktivirana, kar vodi v nekontrolirano celično rast in diferenciacijo. Patogene različice (mutacije) v genu *BRAF* so prisotne pri različnih vrstah raka, najpogosteje pri raku ščitnice ($> 40\%$) in melanomu ($> 20\%$), pri raku jajčnikov pa v manj kot 4% vseh rakov jajčnikov, najpogosteje pri seroznem karcinomu nizkega gradusa (LGSC), pri 20-35% LGSC. Redkeje so *BRAF* mutacije opisane pri seroznih karcinomih visokega gradusa (HGSC), pri 5% HGSC. Najbolj pogosta in najbolj raziskana je patogena različica (mutacija) *BRAF* V600E.

Dokazana patogena različica (mutacija) *BRAF* V600E je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci *BRAF*/MEK bolnikov s solidnimi tumorji, ki imajo ponovitev bolezni in izčrpano zdravljenje. Zdravljenje z zaviralci *BRAF*/MEK je opisano samo pri posameznih primerih bolnic z rakom jajčnikov, večinoma z LGSC.

Ker je patogena različica (mutacija) *BRAF* V600E vključena v večino tarčnih genskih panelov jo lahko zaznamo tekom testiranja z NGS. Glede na smernice NCCN za rak jajčnikov, rak jajcevodov in primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC) jo je smiselno vključiti na izvid genetskega testiranja bolnic z rakom jajčnika (za primer ponovitve bolezni).

NTRK genske fuzije

Geni *NTRK1*, *NTRK2* in *NTRK3* nosijo zapis za transmembranske tropomiozinske kinazne receptorje, ki so ključni za aktivacijo signalnih poti, kot so MAPK in PI3K/AKT/mTOR signalna pot. Le-te imajo pomembno vlogo pri celični diferenciaciji, preživetju celic, apoptozi in migraciji celic. Prekomerna in konstitutivna aktivacija teh signalnih poti vodi v delitev

rakastih celic in njihovo preživetje. Klinično pomembne spremembe/okvare v genih *NTRK* so genske fuzije z različnimi partnerskimi geni.

NTRK genske fuzije so zelo redke pri večini vrst raka, saj so prisotne v manj kot 5% vseh rakov. Nasprotno pa so zelo pogoste pri nekaterih redkih rakih, v več kot 90% primerov pri sekretornem raku dojk, sekretornem raku žlez slinavk in infantilnem fibrosarkomu. Pri raku jajčnikov so *NTRK* fuzije prisotne v manj kot 1% primerov.

Dokazana *NTRK* fuzija je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci *NTRK* pri vseh solidnih tumorjih. Zdravljenje z zaviralci *NTRK* je opisano samo pri posameznih primerih bolnic z rakom jajčnikov. Omejitev uporabe v klinični praksi predstavlja tudi to, da v kliničnih raziskavah za odobritev zaviralcev *NTRK* ni bilo vključenih bolnic z rakom jajčnikov (raziskavi ALKA-371-001 in STARTRK-1).

Za dokazovanje *NTRK* fuzij se uporabljajo različne metode kot so imunohistokemija, FISH in NGS. Najbolj zanesljivo je sekvenciranje NGS na nivoju RNA, ki velja za visoko specifično in občutljivo metodo za določanje genskih fuzij.

***RET* genske fuzije**

Gen *RET* nosi zapis za transmembranski tirozin kinazni receptor, ki je vključen v aktivacijo signalnih poti RAS/ERK, RAS/MAPK in PI3K/AKT, ki so ključne za rast in delitev celic. Najbolj pogoste so *RET* fuzije pri papilarnem karcinomu ščitnice (5-10%) in pri NSCLC (1-7%). Redko so prisotne pri raku jajčnikov in drugih vrstah raka (manj kot 1%).

Pri solidnih tumorjih je dokazana *RET* genska fuzija univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci *RET*. Zdravljenje z zaviralci *RET* je opisano samo pri posameznih primerih bolnic z rakom jajčnikov. V klinični raziskavi za odobritev zaviralcev *RET* je bila vključena ena bolnica z rakom jajčnikov (raziskava LIBRETTO-001).

Podobno kot pri *NTRK* fuzijah se za dokazovanje *RET* fuzij uporabljajo različne metode kot so imunohistokemija, FISH in NGS. Najbolj zanesljivo je sekvenciranje NGS na nivoju RNA.

Zaključek

Naš cilj je, da izvajamo genetsko testiranje skladno z mednarodnimi in domačimi smernicami. Na ta način skrbimo, da je vsem slovenskim bolnicam z rakom jajčnika zagotovljena najsodobnejša molekularna diagnostika. Na samo izvedbo genetskega testiranja in zanesljivost rezultatov pa vpliva kvaliteta vzorca DNA in delež tumorskih celic. V primeru, da je delež tumorskih celic manjši od 30%, je genotipizacija tumorja manj zanesljiva, okvare homologne rekombinacije (HRD) pa ni mogoče opredeliti.

Literatura

1. González-Martín, A. et al. (2023) 'Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*, 34(10), pp. 833–848. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.011.
2. Miller, R. E. et al. (2020) 'ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer', *Annals of Oncology*, 31(12), pp. 1606–1622. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102.
3. van Wijk, L. M. et al. (2022) 'RAD51 as a functional biomarker for homologous recombination deficiency in cancer: a promising addition to the HRD toolbox?', *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 22(2), pp. 185–199. doi: 10.1080/14737159.2022.2020102.
4. NCCN (2024) 'Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer', version 2.
5. Konstantinopoulos P.A. et al. (2020) 'Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline.' *JCO* 38, pp. 1222-1245. doi:10.1200/JCO.19.02960
6. Harbin L.M. et al. (2022) 'Next Generation Sequencing and Molecular Biomarkers in Ovarian Cancer-An Opportunity for Targeted Therapy. *Diagnostics*.' 12(4), pp.842. doi: 10.3390/diagnostics12040842.
7. Gouda M.A. et al. (2023) 'Tumor-Agnostic Precision Medicine from the AACR GENIE Database: Clinical Implications.' *Clin Cancer Res.* 29(15), pp.2753-2760. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0090. PMID: 37061987; PMCID: PMC10390861.
8. Novaković, Srdjan. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojk. V: Takač, Iztok (ur.), Arko, Darja. *Ginekološka onkologija*. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 49-56, ilustr. ISBN 978-961-286-330-2. [COBISS.SI-ID 512970296]