https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.022

Матылевич О.П.[1]✉, Тарасов И.А.[1], Мавричев С.А.[1], Доломанова Е.В.[1], Ровский Д.В.[1], Бакиновская И.Е.[1], Марцинкевич А.Ф.[2]
[1] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь
[2] Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Клинические исходы и молекулярные детерминанты серозного рака яичников низкой степени злокачественности: результаты исследования и обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Матылевич О.П.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Тарасов И.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Мавричев С.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Доломанова Е.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Ровский Д.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Бакиновская И.Е.; обработка, статистический анализ, написание текста – Марцинкевич А.Ф.

Подана: 22.04.2025
Принята: 10.08.2025
Контакты: omatylevich@tut.by

Резюме

Введение. Серозный рак яичников низкой степени злокачественности (LGSC) – редкий подтип эпителиальных опухолей, составляющий 2–5% всех серозных карцином. Он характеризуется медленным прогрессированием, устойчивостью к стандартной химиотерапии и мутациями в генах MAPK-сигнального пути (KRAS, BRAF, NRAS). Несмотря на более благоприятный прогноз по сравнению с высокозлокачественным вариантом, LGSC часто диагностируется на поздних стадиях. Хирургическая циторедукция остается основным методом лечения, однако оптимальная стратегия терапии требует уточнения. Настоящее исследование направлено на оценку клинических исходов и факторов прогноза у пациентов с LGSC.
Цель. Оценить клинико-морфологические характеристики, терапевтические подходы и отдаленные результаты лечения пациентов с LGSC.
Материалы и методы. Ретроспективный анализ включал 80 пациентов с LGSC, получавших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в 2014–2022 гг. Проводилась оценка стадийности по FIGO, объема хирургического вмешательства, длительности госпитализации, выживаемости и ответа на неоадъювантную химиотерапию. Статистический анализ включал расчет общей выживаемости (ОВ) и времени без прогрессирования (ВБП) в зависимости от стадии заболевания, применения НАХТ и выполнения вторичной циторедукции.
Результаты. Большинство пациентов (77,5%) имели распространенный процесс (стадии III–IV). Медиана ОВ и ВБП значительно снижалась с прогрессированием стадии. Применение НАХТ не демонстрировало улучшения выживаемости, напротив, ассоциировалось с менее благоприятными исходами. Вторичная циторедукция в отдельных случаях способствовала улучшению ОВ, особенно при III и IV стадиях. Хирургическое лечение оставалось основным методом терапии.

Заключение. LGSC характеризуется биологической и клинической спецификой, отличной от опухолей high-grade типа. Ограниченная эффективность стандартной химиотерапии подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода. Циторедуктивная хирургия остается основой лечения, особенно на ранних стадиях. Перспективы терапии связаны с таргетным воздействием на сигнальные пути, в частности MAPK, а также с разработкой новых молекулярных и гормональных стратегий, направленных на улучшение исходов у пациентов с рецидивами и метастазами.
Ключевые слова: серозный рак яичников низкой степени злокачественности, LGSC, циторедукция, выживаемость, неоадъювантная химиотерапия, MAPK

Matylevich O.[1]✉, Tarasau I.[1], Mavrichev S.[1], Dalamanava A.[1], Rovski D.[1], Bakinouskaya I.[1], Martsinkevich A.[2]
[1] N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus
[2] Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Clinical Outcomes and Molecular Determinants of Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma: Study Results and Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: the concept and study design, editing, data processing, manuscript writing – Matylevich O.; the concept and study design, editing, data collection, data processing, manuscript writing – Tarasau I.; the concept and study design, editing – Mavrichev S.; the concept and study design, editing – Dalamanava A.; the concept and study design, editing – Rovski D.; the concept and study design, editing – Bakinouskaya I.; data processing, statistical analysis, manuscript writing – Martsinkevich A.

Submitted: 22.04.2025
Accepted: 10.08.2025
Contacts: omatylevich@tut.by

Abstract

Introduction. Low-grade serous ovarian carcinoma (LGSC) is a rare subtype of epithelial ovarian tumors, accounting for 2–5% of all serous carcinomas. It is characterized by slow progression, resistance to standard chemotherapy, and mutations in genes of the MAPK signaling pathway (KRAS, BRAF, NRAS). Despite a more favorable prognosis compared to the high-grade variant, LGSC is frequently diagnosed at advanced stages. Cytoreductive surgery remains the cornerstone of treatment; however, the optimal therapeutic strategy remains to be defined. This study aims to assess clinical outcomes and prognostic factors in patients with LGSC.
Purpose. To evaluate the clinicopathological characteristics, therapeutic approaches, and long-term treatment outcomes in patients with LGSC.
Materials and methods. A retrospective analysis included 80 patients with LGSC treated at the N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology from 2014 to 2022. FIGO staging, surgical volume, duration of hospitalization, survival outcomes, and response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) were assessed. Statistical analysis included overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) depending on disease stage, NACT use, and secondary cytoreduction.

Results. The majority of patients (77.5%) had advanced disease (stages III–IV). Median OS and PFS declined significantly with disease progression. NACT did not show survival benefits and was associated with less favorable outcomes. Secondary cytoreduction, in selected cases, contributed to improved OS, particularly at stages III and IV. Surgical treatment remained the mainstay of therapy.
Conclusion. LGSC demonstrates distinct biological and clinical features compared to high-grade tumors. The limited efficacy of standard chemotherapy highlights the need for an individualized treatment approach. Cytoreductive surgery remains the foundation of treatment, especially at early stages. Promising therapeutic directions include targeted inhibition of signaling pathways, particularly MAPK, and the development of novel molecular and hormonal strategies aimed at improving outcomes in recurrent and metastatic cases.
Keywords: low-grade serous ovarian carcinoma, LGSC, cytoreduction, survival, neoadjuvant chemotherapy, MAPK

■ ВВЕДЕНИЕ

Серозные карциномы яичников низкой степени злокачественности (low-grade serous ovarian carcinoma – LGSC) представляют собой клинико-молекулярную обособленную нозологическую единицу в структуре эпителиальных злокачественных новообразований яичников, составляющую 2–5% от общего числа случаев [1, 2]. Данный гистологический подтип принципиально отличается от высокозлокачественных серозных карцином (high-grade serous carcinoma – HGSC) как на молекулярно-генетическом уровне, так и по клинико-морфологическим характеристикам, что обусловливает существенные различия в терапевтических подходах и прогностических исходах [3].

Современные исследования патогенеза LGSC выявляют 2 основных пути развития: первичный канцерогенез de novo и вторичное прогрессирование из серозных пограничных опухолей (serous borderline tumors – SBTs), причем последний механизм подтверждается гистологическим обнаружением участков пограничной морфологии примерно в 60% случаев LGSC. Особое клиническое значение имеет микропапиллярный вариант SBTs, демонстрирующий повышенный потенциал малигнизации (4–7% случаев) и рассматриваемый как промежуточное звено в последовательности SBTs – LGSC [1, 3].

Эпидемиологические характеристики LGSC включают более молодой возраст манифестации (медиана 43–47 лет) по сравнению с HGSC, а также парадоксальную возрастную зависимость прогноза – у пациентов моложе 35 лет отмечается более агрессивное течение заболевания с худшими показателями выживаемости [4]. Несмотря на относительно благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость 89,3% для стадий I–II и 57,7% для стадий III–IV) [5], LGSC представляют значительную клиническую проблему, обусловленную поздней диагностикой (более 70% случаев выявляются на стадиях FIGO III–IV) [6], высокой частотой рецидивирования и выраженной резистентностью к стандартной платиносодержащей химиотерапии.

Указанные особенности подчеркивают необходимость разработки специализированных терапевтических стратегий, основанных на углубленном изучении молекулярных механизмов патогенеза, в частности детализации роли MAPK-сигнального каскада, исследовании механизмов химиорезистентности и разработке таргетных препаратов. Принципиальные отличия в биологии LGSC и HGSC диктуют необходимость их четкого разграничения как самостоятельных нозологических форм с разработкой дифференцированных протоколов диагностики и лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-морфологические характеристики, терапевтические подходы и отдаленные результаты лечения пациентов с LGSC.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 80 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом серозного рака яичников низкой степени злокачественности, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период с января 2014 по декабрь 2022 г. Критериями включения служили: наличие первичного диагноза LGSC, проведение первичного хирургического вмешательства и/или химиотерапевтического лечения в указанном учреждении, доступность полной медицинской документации и динамического наблюдения.

Для каждого пациента проводилась оценка стадии заболевания согласно классификации FIGO (Международная федерация акушеров и гинекологов) редакции 2016 г. Анализировались клинические данные, включая возраст на момент постановки диагноза, объем первичного хирургического вмешательства (определяемый как оптимальный или субоптимальный по результатам визуальной и гистологической оценки резидуальной опухоли), длительность госпитализации, факт проведения неоадъювантной химиотерапии (НАХТ), а также выполнение вторичной циторедукции.

Оценка ответа на химиотерапию осуществлялась на основании данных клинико-инструментального наблюдения, в соответствии с критериями RECIST 1.1. Долгосрочные результаты лечения оценивались с позиции общей выживаемости (ОВ), определяемой как время от момента постановки диагноза до смерти от любой причины или последней даты наблюдения, и времени без прогрессирования (ВБП), определяемого как интервал от начала лечения до зафиксированного прогрессирования заболевания или смерти.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Стадирование проведено согласно классификации FIGO 2016 г.: I стадия диагностирована у 10 (12,5%), II – у 8 (10,0%), III – у 50 (62,5%), IV – у 12 (15,0%) пациентов. Возрастная характеристика когорты составила от 31,82 до 75,37 года (медиана 54,14 года). Все пациенты получали хирургическое лечение, объем которого определялся стадией заболевания и распространенностью опухолевого процесса. Комбинированные операции выполнялись преимущественно при III (26,0%; 13/50) и IV (33,33%; 4/12) стадиях. Длительность госпитализации варьировала от 2 до 36 дней (медиана 15,0 дня). На момент завершения исследования зарегистрировано

34 (42,5%) случая смерти от основного заболевания, 2 (2,5%) – от интеркуррентных причин, 44 (55,0%) пациента оставались живы.

Анализ общей выживаемости (ОВ) выявил статистически значимые различия между стадиями: медиана ОВ при I стадии составила 82,65 месяца (39,51–114,57), при II – 70,35 месяца (25,24–121,9), при III – 54,93 месяца (0,52–121,18), при IV – 40,2 месяца (7,2–118,48). Аналогичная динамика наблюдалась для времени без прогрессирования (ВБП): I стадия – 82,65 месяца (39,00–114,57), II – 64,86 месяца (25,24–121,9), III – 15,55 месяца (0,52–121,18), IV – 10,68 месяца (0,78–34,12).

Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) применялась у 16,0% пациентов с III стадией и 66,67% с IV стадией. Сравнительный анализ показал, что среди пациентов с III стадией медиана ОВ в группе НАХТ составила 37,08 месяца против 60,34 месяца без НАХТ; при IV стадии – 29,03 и 50,20 месяца соответственно. Показатели ВБП в группе НАХТ были ниже: 10,70 месяца при III стадии и 10,63 при IV против 18,08 и 11,70 месяца в группах без НАХТ, что может свидетельствовать о негативном влиянии НАХТ на долгосрочные исходы.

Вторичная циторедукция выполнена у 14,0% пациентов с III стадией и 8,33% с IV стадией. В этой группе зафиксированы более высокие показатели ОВ: 63,05 месяца при III стадии (против 46,94 без операции) и 63,87 месяца при IV стадии (против 36,52).

Полученные результаты подтверждают, что серозный рак яичников низкой степени злокачественности характеризуется лучшим прогнозом при ранних стадиях с выраженным ухудшением показателей ОВ и ВБП при прогрессировании. НАХТ не продемонстрировала преимуществ в повышении выживаемости, тогда как вторичная циторедукция ассоциирована с улучшением долгосрочных исходов, что подчеркивает важность индивидуального подхода с учетом прогностических факторов.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Серозный рак яичников низкой степени злокачественности представляет собой редкую (2–5% случаев) и молекулярно обособленную форму эпителиального рака яичников, отличающуюся от высокозлокачественного серозного рака клиническим течением, генетическим профилем и резистентностью к стандартной терапии. LGSC развивается либо de novo, либо из серозных пограничных опухолей (SBTs), особенно микропапиллярного подтипа, который в 4–7% случаев малигнизируется. Заболевание чаще диагностируется у молодых пациенток (медиана возраста 43–47 лет), при этом у женщин моложе 35 лет отмечается более агрессивное течение. Несмотря на относительно благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость 89,3% на I–II стадиях), более 70% случаев выявляются на поздних стадиях (FIGO III–IV), что связано с высокой частотой рецидивирования и химиорезистентностью.

Диагностические аспекты

Современные исследования демонстрируют, что экстраовариальные имплантаты обнаруживаются в среднем у 14% (диапазон 10–18%, по данным различных исследований) пациентов с диагнозом серозных пограничных опухолей яичников. В течение длительного времени в гинекологической онкологии существовала устоявшаяся практика разделения таких имплантатов на 2 принципиально различные категории: инвазивные и неинвазивные [7]. Эта классификация, предложенная еще в 1980-х гг.,

основывалась на гистологических критериях оценки характера роста опухолевых клеток в имплантатах и их взаимодействия с окружающими тканями.

Однако в пересмотренной классификации опухолей женской репродуктивной системы ВОЗ (5-е издание, 2020 г.) произошли существенные изменения терминологического аппарата. Ключевым нововведением стало исключение понятия «инвазивный имплантат» из диагностического лексикона [1]. Данная концептуальная перемена основана на следующих фундаментальных положениях:

1. Серозные пограничные опухоли по определению представляют собой неинвазивные пролиферативные поражения с характерной гистологической архитектоникой и цитологическими особенностями.
2. Обнаружение истинных признаков инвазивного роста (как в первичной опухоли, так и в экстраовариальных очагах) патогномонично для low-grade серозной карциномы и требует соответствующего изменения диагноза.
3. Присутствие инвазивного компонента в любом из исследуемых образцов автоматически переводит случай в категорию злокачественных новообразований независимо от других морфологических характеристик.

Особый клинический интерес представляют случаи микропапиллярного варианта серозных пограничных опухолей, при которых частота обнаружения экстраовариальных имплантатов достигает 25–30% (по данным многоцентровых исследований). Морфологический анализ показывает, что в 60–70% таких случаев при тщательном исследовании обнаруживаются признаки, позволяющие переклассифицировать процесс в low-grade серозную карциному. Эти данные подтверждают существующую гипотезу о том, что микропапиллярный подтип занимает промежуточное положение в биологическом континууме типичная серозная пограничная опухоль → микропапиллярный вариант → low-grade серозная карцинома.

Клинико-морфологические корреляции демонстрируют, что пациенты с микропапиллярным вариантом и экстраовариальными имплантатами имеют в 3 раза более высокий риск рецидивирования, в 5 раз более высокую вероятность прогрессии в инвазивную карциному и значительно худшие показатели 10-летней выживаемости (75 против 95% при типичных формах) [5].

Эти данные подчеркивают важность тщательного морфологического исследования всех доступных образцов и необходимость пересмотра диагностических критериев в свете современных представлений о биологии серозных опухолей яичников.

Молекулярные особенности

Современные молекулярно-генетические исследования выявили принципиальные различия между серозными карциномами яичников высокой и низкой степени злокачественности. Серозные пограничные опухоли и low-grade карциномы демонстрируют сходные мутационные профили, существенно отличающиеся от таковых у high-grade новообразований, что подтверждает их обособленное положение в классификации опухолей яичников. В отличие от high-grade серозных карцином, характеризующихся высокой микросателлитной нестабильностью и мутациями в генах репарации ДНК (BRCA1/2), low-grade опухоли проявляют микросателлитную стабильность и низкую мутационную нагрузку [8]. Наиболее значимыми генетическими изменениями в low-grade серозных карциномах и пограничных опухолях являются взаимоисключающие мутации в генах BRAF (11%), KRAS (33%) и NRAS (11%),

активирующие ключевой онкогенный путь MAPK [8]. Примечательно, что если в пограничных опухолях преобладают мутации BRAF (39%) и KRAS (37%), то мутации NRAS практически не встречаются, что указывает на их специфическую роль в прогрессии к инвазивной карциноме [9, 10].

Активация MAPK-пути, инициируемая связыванием лигандов (EGF, c-Met) с рецепторными тирозинкиназами, приводит к каскаду фосфорилирования, завершающегося активацией транскрипционных факторов, регулирующих пролиферацию, инвазию, ангиогенез и подавление апоптоза [11]. Парадоксально, но наличие мутаций в этом пути ассоциировано с лучшей общей выживаемостью, что может объясняться возрастными различиями – среди пациентов старше 35 лет мутации MAPK выявляются в 58% случаев против 32,6% у более молодых пациентов, что коррелирует с известным феноменом лучшего прогноза у возрастных пациентов с low-grade серозным раком [12].

Помимо классических мутаций MAPK-пути, в low-grade карциномах идентифицированы изменения в генах-регуляторах этого каскада (NF1, NF2, ERBB2) и недавно обнаруженные совместные мутации NRAS и EIF1AX – фактора инициации трансляции [12]. Экспериментальные данные подтверждают их синергический онкогенный эффект, проявляющийся усиленной пролиферацией и клоногенностью [13]. Частота мутаций EIF1AX возрастает от 1,7% в пограничных опухолях до 15% в инвазивных карциномах, отражая их возможную роль в малигнизации [9].

Особое значение в прогрессии low-grade серозного рака имеет инактивация гена-супрессора CDKN2A (частота потерь достигает 8%, по данным панельного секвенирования 2022 г.), кодирующего белок p16 – ключевой регулятор клеточного цикла, ингибирующий CDK4/6 [8]. Потеря p16-функции устраняет контроль за G1/S-переходом, способствуя неконтролируемой пролиферации. Значительное увеличение частоты мутаций CDKN2A при переходе от пограничных опухолей к инвазивным карциномам подтверждает их критическую роль в злокачественной трансформации [14].

Дополнительные молекулярные механизмы low-grade серозного рака включают:

1) мутации USP9X (26,7%) – деубиквитиназы, регулирующей апоптоз, практически специфичной для этого подтипа [13];
2) изменения ARID1A (8,5%) – компонента SWI/SNF-комплекса ремоделинга хроматина [13];
3) редкие мутации PIK3CA (1,9%), активирующие PI3K/AKT/mTOR-путь, что может объяснять резистентность к терапии у части пациентов [12].

Выявленные молекулярные особенности low-grade серозного рака яичников не только углубляют понимание его патогенеза, но и открывают перспективы для разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на ключевые сигнальные пути, что особенно актуально с учетом известной химиорезистентности этих опухолей.

Современные методы лечения

Серозный рак яичников низкой степени злокачественности представляет собой гистологически и молекулярно отличный подтип эпителиального рака яичников, характеризующийся относительно индолентным течением, высокой экспрессией гормональных рецепторов и частыми мутациями в сигнальном пути MAPK.

Современные стандарты лечения LGSOC варьируют в зависимости от стадии заболевания. При ранних стадиях (FIGO IA-IC1) у молодых пациентов, заинтересованных в сохранении фертильности, выполняется органосохраняющая операция – односторонняя сальпингоофорэктомия с тщательным хирургическим стадированием [15]. В остальных случаях методом выбора является циторедуктивная операция, включающая гистерэктомию с двусторонней сальпингоофорэктомией, оментэктомию и максимальное удаление опухолевых масс [15]. Объем остаточной опухоли после циторедукции является ключевым прогностическим фактором: 5-летняя выживаемость при полной макроскопической резекции достигает 73%, тогда как при наличии остаточных опухолевых очагов >1 см этот показатель снижается до 22% [15–17].

В отличие от серозного рака высокой степени злокачественности, LGSOC демонстрирует ограниченную чувствительность к платиносодержащей химиотерапии, что обусловлено его биологическими особенностями. В связи с этим значительный интерес представляет гормональная терапия с учетом высокой частоты экспрессии рецепторов эстрогена (85%) и прогестерона (50%) при LGSOC [18]. Ретроспективные исследования свидетельствуют о преимуществах адъювантной гормонотерапии после первичного лечения [19]. В частности, ингибитор ароматазы анастрозол продемонстрировал клиническую эффективность у 64% пациентов с рецидивирующим LGSOC, при этом медиана продолжительности ответа составила 9,5 месяца [20]. Перспективным направлением является комбинация гормональных препаратов с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6). В пилотных исследованиях комбинация летрозола с рибоциклибом вызывала объективный ответ у 23% пациентов, а схема с абемациклибом и фулвестрантом – у 47% [21].

Таргетная терапия, направленная на сигнальный путь MAPK, остается активно изучаемым подходом. Несмотря на противоречивые результаты ранних исследований ингибиторов MEK (биниметиниб, пимасертиб), более поздние данные по траметинибу показали значительное улучшение выживаемости по сравнению со стандартной терапией, что привело к включению ингибиторов MEK в рекомендации NCCN [22]. Особый интерес представляют мутации BRAF (14% случаев LGSOC), при которых ингибиторы BRAF (дабрафениб) могут демонстрировать высокую эффективность, включая полные ремиссии у химиорезистентных пациентов [23]. Новейшие стратегии включают комбинированное таргетирование нескольких компонентов сигнальных путей, например одновременное ингибирование RAF/MEK (авутометиниб) и фокальной адгезионной киназы (дефактиниб), что в исследовании ENGOT-ov60/GOG-3052/RAMP 201 обеспечило объективный ответ у 45% пациентов, достигая 60% при наличии мутаций KRAS [24].

Ключевыми проблемами в лечении LGSOC остаются ограниченное понимание его молекулярной гетерогенности и недостаток адекватных экспериментальных моделей. Большинство исследований фокусируется на пути MAPK, однако другие биологические особенности опухоли, включая роль микроокружения, иммунного ландшафта, эпигенетических изменений и метаболического перепрограммирования, изучены недостаточно. Отсутствие репрезентативных клеточных линий и ксенографтов LGSOC существенно ограничивает доклинические исследования. Перспективным направлением является разработка органоидных моделей и технологий пространственного транскриптомного анализа, которые могут выявить новые терапевтические мишени. Кроме того, остается нерешенной проблема ранней

диагностики и прогнозирования малигнизации пограничных серозных опухолей, что требует поиска специфических биомаркеров в жидких биопсиях. Дальнейшие исследования должны быть направлены на комплексное изучение биологии LGSOC с акцентом на межклеточные взаимодействия в опухолевой нише и разработку персонализированных подходов на основе молекулярного профилирования.

Проблемные вопросы

Текущие испытания также демонстрируют многообещающие предварительные результаты в области таргетной и гормональной терапии. В клиническом исследовании II фазы GOG-3026, где применялась комбинация ингибитора ароматазы (летрозола) и ингибитора CDK4/6 (рибоциклиба), были представлены обнадеживающие данные на конференции Общества гинекологической онкологии (SGO) 2023 г.: клинический эффект достиг 79%, а объективный показатель ответа (все частичные ответы) составил 23% [25]. Другое пилотное исследование II фазы изучало неоадъювантное применение ингибитора CDK4/6 (абемациклиба) вместе с антагонистом эстрогеновых рецепторов (фулвестрантом) у пациентов с запущенным серозным раком яичников низкой степени злокачественности. В результате у 47% (7/15) пациентов наблюдался частичный ответ, а у 33% (5/15) – стабилизация заболевания [26]. На конференции SGO 2024 г. были представлены новые данные исследования II фазы ENGOT-ov60/GOG-3052/RAMP 201, демонстрирующие высокую эффективность комбинации двойного ингибитора RAF/MEK (авутометиниба) и ингибитора фокальной адгезионной киназы (FAK) (дефактиниба) у пациентов с рецидивирующим серозным раком яичников низкой степени злокачественности [24]. Ранее комбинация авутометиниба с другим ингибитором FAK (VS-4718) тестировалась на ксенотрансплантатах (PDX), полученных от пациентов с раком низкой степени злокачественности, и показала значительное подавление роста опухоли по сравнению с контролем и монотерапией авутометинибом, что послужило основой для клинических испытаний [27]. В исследовании FRAME, подтверждающем концепцию, комбинированный режим ингибитора RAF/MEK (VS-6766) с дефактинибом продемонстрировал устойчивый объективный ответ у 46% пациентов с рецидивирующим серозным раком яичников низкой степени злокачественности [28]. Эти результаты привели к запуску исследования II фазы, представленного на SGO 2024 г., где оценивались оптимальный режим и эффективность авутометиниба (VS-6766) и дефактиниба в различных комбинациях [28]. В группе, получавшей авутометиниб и дефактиниб, объективный ответ составил 45%, а у 86% пациентов наблюдалась регрессия опухоли [24]. При этом у пациентов с мутациями KRAS показатель ответа достигал 60%, в то время как у пациентов с диким типом KRAS он составил 29% [24]. Эти впечатляющие данные стимулировали начало III фазы клинического исследования, сравнивающего эффективность авутометиниба и дефактиниба с терапией по выбору врача у пациентов с рецидивирующим серозным раком яичников низкой степени злокачественности [24].

Несмотря на прогресс, остаются значительные пробелы в знаниях. Геномные исследования выявили новые мутации в серозных опухолях яичников низкой степени злокачественности, помимо мутаций MAPK, однако эти изменения встречаются редко и не отражают основную часть случаев. Текущие исследования сосредоточены на активаторах пути MAPK и пролиферации, но ожидаемых прорывов пока не произошло. Необходимо изучить роль других признаков рака, таких как иммунный

ландшафт, эпигенетика, метаболизм и некодирующие РНК (микроРНК, днРНК, кольцевые РНК), чтобы выявить новые мишени для терапии. Важное значение имеет микроокружение опухоли, влияющее на ее рост и инвазивность. Пространственные омиксные технологии могут помочь в изучении перепрограммированной стромы и иммунного микроокружения, что откроет новые терапевтические возможности.

Хотя иммунотерапия показала эффективность при других типах рака, серозные опухоли яичников низкой степени злокачественности остаются микросателлитно-стабильными, что делает ингибиторы контрольных точек малоэффективными [29]. Требуется более глубокое изучение роли врожденного иммунитета, включая миелоидные и NK-клетки в микроокружении опухоли.

Серьезным ограничением в исследованиях является отсутствие адекватных моделей in vivo и in vitro. Существующие клеточные линии, такие как SBOT3.1, неинвазивны и обладают низкой пролиферативной активностью, что затрудняет изучение перехода от пограничных опухолей к раку [30–32]. Органоиды и 3D-модели могут стать перспективными инструментами для тестирования терапий, однако in vivo модели остаются критически важными для изучения гетерогенности опухоли и механизмов резистентности. PDX-модели, созданные из низкозлокачественных метастазов [33], требуют свежей ткани опухоли, что осложнено редкостью этого типа рака и необходимостью хирургического вмешательства для диагностики. Кроме того, медленный рост опухолей затрудняет эксперименты, поскольку требует больше времени для получения результатов по сравнению с высокозлокачественными подтипами.

Наконец, отсутствие методов ранней диагностики пограничных опухолей и их прогрессирования в рак остается проблемой. Исследования биомаркеров в плазме и других биожидкостях могут стать ключом к раннему выявлению заболевания и своевременному вмешательству.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Серозный рак яичников низкой степени злокачественности требует дифференцированного терапевтического подхода ввиду биологических отличий от high-grade подтипа. Хирургическая циторедукция остается стандартом первой линии, однако низкая чувствительность к платиносодержащей и таксановой химиотерапии ограничивает эффективность адъювантного лечения. Это диктует необходимость разработки новых терапевтических стратегий. В настоящее время ключевой мишенью считается сигнальный путь MAPK, однако умеренная эффективность его ингибиторов предполагает вовлечение дополнительных онкогенных механизмов. Перспективным направлением являются исследования новых молекулярных и гормональных мишеней, а также комбинированных режимов, что может улучшить исходы при рецидивирующем и метастатическом течении заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. Serous borderline tumor of the ovary; low-grade serous carcinoma of the ovary. In: WCoTE B, ed. *Female genital tumours. WHO classification of tumours series*. Lyon (France): IARC Publications; 2020. P. 38–44.
2. Matsuo K, Machida H, Grubbs BH, et al. Trends of low-grade serous ovarian carcinoma in the United States. *J Gynecol Oncol*. 2018;29:e15.
3. Babaier A, Mal H, Alselwi W, et al. Low-grade serous carcinoma of the ovary: the current status. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:458.
4. Gershenson DM, Bodurka DC, Lu KH, et al. Impact of age and primary disease site on outcome in women with low- grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: results of a large single-institution registry of a rare tumor. *J Clin Oncol*. 2015;33:2675–82.

5. Matsuo K, Machida H, Matsuzaki S, et al. Evolving population-based statistics for rare epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol*. 2020;157:3–11.
6. Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, et al. Outcomes of women with high-grade and low-grade advanced-stage serous epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2017;129:439–47.
7. Hannibal CG, Vang R, Junge J, et al. A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978–2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol*. 2014;134:267–73.
8. Manning-Geist B, Gordhandas S, Liu YL, et al. MAPK pathway genetic alterations are associated with prolonged overall survival in low-grade serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28:4456–65.
9. Hunter SM, Anglesio MS, Ryland GL, et al. Molecular profiling of low grade serous ovarian tumours identifies novel candidate driver genes. *Oncotarget*. 2015;6:37663–77.
10. Emmanuel C, Chiew Y-E, George J, et al. Genomic classification of serous ovarian cancer with adjacent borderline differentiates RAS pathway and TP53-mutant tumors and identifies NRAS as an oncogenic driver. *Clin Cancer Res*. 2014;20:6618–30.
11. Ullah R, Yin Q, Snell AH, et al. RAF-MEK-ERK pathway in cancer evolution and treatment. *Semin Cancer Biol*. 2022;85:123–54.
12. Gershenson DM, Sun CC, Westin SN, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes. *Gynecol Oncol*. 2022;165:560–7.
13. Cheasley D, Nigam A, Zethoven M, et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol*. 2021;253:41–54.
14. Foulkes WD, Flanders TY, Pollock PM, et al. The CDKN2A (P16) gene and human cancer. *Mol Med*. 1997;3:5–20.
15. 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;29:728–60.
16. Nickles Fader A, Java J, Ueda S, et al. Survival in women with grade 1 serous ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2013;122:225–32.
17. Kang JH, Lai YL, Cheng WF, et al. Clinical factors associated with prognosis in low-grade serous ovarian carcinoma: experiences at two large academic institutions in Korea and Taiwan. *Sci Rep*. 2020;10:20012.
18. Gershenson DM, Cobb LP, Westin SN, et al. Contemporary primary treatment of women with stage II–IV low-grade serous ovarian/peritoneal cancer (LGSOC): determinants of relapse and disease-free survival. *Gynecol Oncol*. 2022;167:139–45.
19. Cheasley D, Fernandez ML, Köbel M, et al. Molecular characterization of low-grade serous ovarian carcinoma identifies genomic aberrations according to hormone receptor expression. *NPJ Precis Oncol*. 2022;6:47.
20. Tang M, O'Connell RL, Amant F, et al. PARAGON: a phase II study of anastrozole in patients with estrogen receptor-positive recurrent/ metastatic low-grade ovarian cancers and serous borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2019;154:531–8.
21. Colon-Otero G, Zanfagnin V, Hou X, et al. Phase II trial of Ribociclib and Letrozole in patients with Relapsed oestrogen receptor-positive ovarian or endometrial cancers. *ESMO Open*. 2020;5.
22. Armstrong D. *Ovarian Cancer*. NCCN Clinical Practice Guidelines. 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
23. Moujaber T, Etemadmoghadam D, Kennedy CJ, et al. BRAF mutations in low-grade serous ovarian cancer and response to BRAF inhibition. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1–14.
24. Ashling W. Avutometinib plus defactinib makes a phase 3 debut in low-grade serous ovarian cancer. *Supplements and Featured Publications*. 2024;1.
25. Slomovitz B, Deng W, Killion J, et al. GOG 3026 A phase II trial of letrozole + ribociclib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary, fallopian tube or peritoneum: a GOG foundation study (001). *Gynecol Oncol*. 2023;176:S2.
26. Cobb LP, Davis J, Hull S, et al. A pilot phase II study of neoadjuvant fulvestrant plus abemaciclib in women with advanced low-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40:5522.
27. McNamara B, Demirkiran C, Hartwich TMP, et al. Preclinical efficacy of RAF/MEK clamp avutometinib in combination with FAK inhibition in low grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2024;183:133–40.
28. Banerjee SN, Monk BJ, Van Nieuwenhuysen E, et al. ENGOT-Ov60/GOG-3052/RAMP 201: a phase 2 study of VS-6766 (RAF/MEK clamp) alone and in combination with Defactinib (FAK inhibitor) in recurrent low-grade Serous ovarian cancer (LGSOC). *J Clin Oncol*. 2022;40.
29. Manning-Geist BL, Kahn RM, Nemirovsky D, et al. Chemotherapy response in low-grade serous ovarian carcinoma at a comprehensive cancer center: readdressing the roles of platinum and cytotoxic therapies. *Cancer*. 2023;129:2004–12.
30. Hollis RL, Elliott R, Dawson JC, et al. High throughput screening identifies dasatinib as synergistic with trametinib in low grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2024;186:42–52.
31. Fernández ML, DiMattia GE, Dawson A, et al. Differences in MEK inhibitor efficacy in molecularly characterized low-grade serous ovarian cancer cell lines. *Am J Cancer Res*. 2016;6:2235–51.
32. Fernandez ML, Dawson A, Hoenisch J, et al. Markers of MEK inhibitor resistance in low-rade serous ovarian cancer: EGFR is a potential therapeutic target. *Cancer Cell Int*. 2019;19:10.
33. De Thaye E, Van de Vijver K, Van der Meulen J, et al. Establishment and characterization of a cell line and patient-derived Xenograft (PDX) from peritoneal metastasis of low-grade Serous ovarian carcinoma. *Sci Rep*. 2020;10.