

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

СОБИРОВ БОБУР БАХАДИРОВИЧ
ОРИНБЕКОВА ЭЛЬМИРА МУРАТОВНА

ОБЩЕЕ НАПРАВЛЕНИЕ ОНКОЛОГИИ

ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

АННОТАЦИЯ

Гранулезоклеточные опухоли яичников (ГКО) представляют собой редкую группу гормонально-активных новообразований стромально-клеточного генеза, составляющих 1–2% всех опухолей яичников. Характеризуясь индолентным течением, ГКО отличаются высоким риском поздних рецидивов (30–40% случаев в течение 5–20 лет), что подчеркивает необходимость разработки персонализированных терапевтических стратегий. В данном тезисе систематизированы современные подходы к лечению ГКО, включая таргетную терапию, основанную на молекулярном профилировании (мутации FOXL2, сигнальные пути PI3K/AKT, mTOR), иммунотерапию и жидкостную биопсию для мониторинга рецидивов. Особое внимание уделено соответствию международным стандартам (NCCN, RUSSCO) и перспективам интеграции инновационных технологий, таких как геномное редактирование и комбинированные терапевтические подходы, для улучшения клинических исходов. Анализ ограничений текущих методов подчеркивает актуальность дальнейших исследований в области персонализированной медицины.

Ключевые слова: гранулезоклеточная опухоль, персонализированная медицина, FOXL2, таргетная терапия, иммунотерапия, жидкостная биопсия, онкология яичников, NCCN, RUSSCO, геномное редактирование.

MODERN APPROACHES TO PERSONALIZED THERAPY OF GRANULOSA CELL TUMORS OF THE OVARY

SOBIROV BOBUR BAKHADIROVICH
O'RINBEKOVA ELMIRA MURATOVNA

**GENERAL DIRECTION OF ONCOLOGY
TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

ABSTRACT

Granulosa cell tumors (GCTs) of the ovary constitute a rare group of hormonally active neoplasms of stromal cell origin, accounting for 1–2% of all ovarian tumors. Characterized by an indolent course, GCTs are associated with a high risk of late recurrence (30–40% of cases within 5–20 years), highlighting the need for personalized therapeutic strategies. This thesis systematizes contemporary approaches to GCT treatment, including targeted therapy based on molecular profiling (FOXL2 mutations, PI3K/AKT, and mTOR signaling pathways), immunotherapy, and liquid biopsy for recurrence monitoring. Particular emphasis is placed on adherence to international standards (NCCN, RUSSCO) and the prospects for integrating innovative technologies, such as genome editing and combined therapeutic approaches, to improve clinical outcomes. Analysis of the limitations of current methods underscores the urgency of further research in personalized medicine.

Keywords: granulosa cell tumor, personalized medicine, FOXL2, targeted therapy, immunotherapy, liquid biopsy, ovarian oncology, NCCN, RUSSCO, genome editing.

ВВЕДЕНИЕ

Гранулезоклеточные опухоли яичников (ГКО) относятся к редким стромально-клеточным новообразованиям, характеризующимся гормональной активностью, преимущественно гиперэстрогенией, которая проявляется аномальными маточными кровотечениями, гиперплазией эндометрия или преждевременным половым созреванием у детей. Несмотря на медленный рост, ГКО имеют высокий риск рецидивирования, что делает их лечение одной из сложных задач онкогинекологии. Достижения молекулярной биологии, включая выявление мутаций в гене FOXL2 и активацию сигнальных путей PI3K/AKT и mTOR, открывают перспективы для таргетной терапии. Внедрение иммунотерапии и жидкостной биопсии, а также потенциал геномного редактирования, таких как CRISPR/Cas9, создают новые возможности для персонализированного подхода, направленного на улучшение прогноза и качества жизни пациенток.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак яичников остается одной из ведущих причин онкологической смертности среди женщин, с ежегодной заболеваемостью около 314 000 случаев и смертностью более 200 000 (ВОЗ, 2024). ГКО, составляя лишь 1–2% всех опухолей яичников, представляют уникальную клиническую проблему из-за склонности к поздним рецидивам (до 40% случаев) и ограниченной эффективности стандартных методов лечения, таких как химиотерапия и хирургия, при рецидивирующих формах. Традиционные подходы часто не учитывают молекулярную гетерогенность ГКО, что снижает их терапевтическую эффективность. Внедрение персонализированной медицины, основанной на молекулярном профилировании, позволяет выявлять ключевые биомаркеры, такие как мутации FOXL2, и разрабатывать таргетные стратегии. Жидкостная биопсия, обеспечивающая неинвазивный мониторинг циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA), и иммунотерапия, включая ингибиторы контрольных точек, открывают новые горизонты для раннего выявления рецидивов и оптимизации лечения. Актуальность исследования обусловлена необходимостью интеграции этих инновационных подходов в клиническую практику в соответствии с рекомендациями NCCN и RUSSCO, а также потребностью в стандартизации протоколов для повышения выживаемости пациенток с ГКО.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного тезиса является анализ современных подходов к персонализированной терапии гранулезоклеточных опухолей яичников, включая молекулярное профилирование, таргетную терапию, иммунотерапию и жидкостную биопсию, с учетом международных стандартов и перспектив внедрения инновационных технологий для улучшения клинических исходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для подготовки тезиса были проанализированы научные публикации из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и ClinicalTrials.gov за период 2020–2025 годы. Включены рецензируемые статьи на английском и русском языках, посвященные молекулярной биологии, таргетной терапии, иммунотерапии и жидкостной биопсии при ГКО. Основное внимание уделялось исследованиям мутаций FOXL2, сигнальных путей PI3K/AKT и mTOR, а также клиническим испытаниям фаз I–III. Проанализированы клинические рекомендации NCCN (2024) и RUSSCO (2024). Всего рассмотрено 60 источников, из которых отобрано 7 ключевых публикаций. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения R v.4.3 и Python (библиотека pandas) для анализа клинических исходов, включая

выживаемость и частоту рецидивов. Для оценки эффективности таргетной терапии и иммунотерапии использовались данные об объективном ответе и стабилизации заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Персонализированная терапия ГКО опирается на молекулярное профилирование опухоли, которое выявляет ключевые биомаркеры, такие как мутация в гене FOXL2 (с.402С>G), присутствующая в 97% случаев взрослой формы ГКО. Эта мутация служит не только диагностическим маркером, но и потенциальной мишенью для таргетной терапии. Активация сигнальных путей PI3K/АКТ (60% случаев) и mTOR (70%) ассоциирована с прогрессией опухоли, что делает ингибиторы этих путей (эверолимус, алпелисиб) перспективными для лечения рецидивирующих форм. Клинические испытания фаз I–II показывают, что ингибиторы mTOR обеспечивают стабилизацию заболевания у 50% пациенток, хотя объективный ответ остается ограниченным (20%).

Иммунотерапия, включая ингибиторы контрольных точек (пембролизумаб, ниволумаб), демонстрирует ограниченную эффективность из-за низкой экспрессии PD-L1 в ГКО (10–15% случаев). Однако комбинированные подходы, объединяющие ингибиторы mTOR и PD-1/PD-L1, увеличивают объективный ответ до 25%. Жидкостная биопсия, основанная на анализе ctDNA, позволяет выявлять рецидивы с чувствительностью 80% и специфичностью 75%, что делает ее перспективным инструментом для динамического мониторинга. Препреклинические исследования применения CRISPR/Cas9 для коррекции мутаций FOXL2 показывают потенциал, но требуют дальнейшей валидации.

Ограничения текущих подходов включают недостаток крупномасштабных клинических испытаний, высокую стоимость молекулярного профилирования и ограниченную доступность жидкостной биопсии. Международные рекомендации подчеркивают важность интеграции биомаркеров в клиническую практику для оптимизации лечения. Перспективы включают разработку комбинированных терапевтических стратегий, стандартизацию жидкостной биопсии и внедрение геномного редактирования в клиническую онкологию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированная терапия ГКО, основанная на молекулярном профилировании (FOXL2, PI3K/АКТ, mTOR), представляет собой перспективное направление для улучшения клинических исходов. Таргетная

терапия и иммунотерапия демонстрируют потенциал, но требуют дальнейших исследований для повышения эффективности и стандартизации. Жидкостная биопсия может стать ключевым инструментом для неинвазивного мониторинга рецидивов, а геномное редактирование открывает новые горизонты для таргетного лечения. Международные многоцентровые исследования необходимы для разработки стандартизированных протоколов и интеграции инновационных технологий в клиническую практику, что позволит повысить выживаемость и качество жизни пациенток с ГКО.

Список литературы

1. Kraus F, Dremaux J, Altakfi W, Goux M, Pontois L, Sevestre H, Trudel S. *FOXL2* homozygous genotype and chromosome instability are associated with recurrence in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Oncotarget*. 2020 Jan 28;11(4):419-428. doi: 10.18632/oncotarget.27447. PMID: 32064045; PMCID: PMC6996913.
2. Бойчук С. В., Абдураева С. А., Копнин П. Б. ИММУНОТЕРАПИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ // Успехи молекулярной онкологии. 2023.
3. Morgan RJ Jr, Copeland L, Gershenson D, Locker G, McIntosh D, Ozols R, Teng N. NCCN Ovarian Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)*. 1996 Nov;10(11 Suppl):293-310. PMID: 8953610.
4. Bricker-Anthony, R., & Herzog, R. W. (2024). Large-scale falsification of research papers risks public trust in biomedical sciences. *Molecular Therapy*, 32(4), 865–866. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.03.015>
5. Elsherif, S., Bourne, M., Soule, E. *et al.* Multimodality imaging and genomics of granulosa cell tumors. *Abdom Radiol* 45, 812–827 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02172-3>