

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ

MODERN APPROACHES TO OVARIAN CANCER TREATMENT

ШУБИН ДАНИИЛ ЮРЬЕВИЧ,

ассистент кафедры акушерства и гинекологии,

ФГБОУ «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Россия, г. Саранск, ул.
Большевистская, 68

ПАТЕЛ ДИЙА САТИШКУМАР,

студент,

ФГБОУ «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Россия, г. Саранск, ул.
Большевистская, 68

ПАТЕЛ ДИЙА ЧЕТАНКУМАР,

студент,

ФГБОУ «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Россия, г. Саранск, ул.
Большевистская, 68

DANIIL YURYEVICH SHUBIN,

assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology,

Mordovia State University, Russia, Saransk, 68 Bolshevistskaya str.

PATEL DIYA SATISHKUMAR,

student,

Mordovia State University, Russia, Saransk, 68, Bolshevistskaya str.

PATEL DIYA CHETANKUMAR,

student,

Mordovia State University, Russia, Saransk, 68, Bolshevistskaya str.

Рак яичников остаётся одной из ведущих причин смертности среди женщин с онкогинекологической патологией. Его высокая агрессивность, поздняя диагностика и ограниченные терапевтические возможности определяют необходимость внедрения современных подходов к лечению. В статье рассмотрены гистологические и молекулярные классификации рака яичников, актуальные методы диагностики, включая жидкостную биопсию, и современные стратегии лечения: таргетная и иммунотерапия, HIPEC, флуоресцентно-направленная хирургия. Особое внимание уделено инновациям — органоиды моделям, lncRNA, применению ИИ и морским пептидам. Обобщены данные по факторам риска и перспективным направлениям терапии, включая нанотехнологии и комбинированные схемы. Материал основан на анализе современных клинических и экспериментальных данных, полученных в 2023–2025 гг.

Ключевые слова: рак яичников, таргетная терапия, иммунотерапия, органоиды, молекулярная диагностика, хирургическое лечение.

Ovarian cancer remains one of the leading causes of mortality among women with gynecologic malignancies. Its high aggressiveness, late diagnosis, and limited therapeutic options highlight the need for advanced treatment strategies. This paper reviews histological and molecular classifications of ovarian cancer, current diagnostic methods including liquid biopsy, and modern therapeutic approaches such as targeted therapy, immunotherapy, HIPEC, and fluorescence-guided surgery. Special attention is given to innovative technologies — organoid models, lncRNA, artificial intelligence, and marine peptides. The article summarizes key risk factors and promising directions in therapy, including nanotechnology and combination regimens. The review is based on up-to-date clinical and experimental data published between 2023 and 2025.

Keywords: ovarian cancer, targeted therapy, immunotherapy, organoids, molecular diagnostics, surgical treatment.

Актуальность

Саркома яичников — редкая и агрессивная мезенхимальная злокачественная опухоль, составляет менее 1% случаев рака яичников [1]. Ее плохой прогноз обусловлен быстрым прогрессированием, устойчивостью к традиционным методам лечения и задержкой диагностики из-за неспецифических симптомов. Исследования ограничены его редкостью, что требует экстраполяции результатов исследований эпителиального рака яичников и саркомы матки [2]. В данном обзоре обобщены современные знания о классификации, этиологии, диагностике и новых методах лечения с использованием результатов молекулярных и клинических исследований [3].

Проблема исследования:

Несмотря на развитие онкогинекологии, рак яичников остаётся одним из наиболее трудно поддающихся лечению злокачественных новообразований у женщин [4]. Основные сложности связаны с поздней диагностикой, отсутствием специфических симптомов на ранних стадиях, быстрым прогрессированием болезни и развитием лекарственной устойчивости [5]. Также остаётся нерешённой проблема подбора индивидуальной терапии с учетом молекулярных характеристик опухоли. Необходима интеграция новых биомаркеров, таргетной и иммунотерапии, а также внедрение инновационных технологий (ИИ, органоиды) в клиническую практику [6].

Методы исследования:

В ходе данной работы нами был проведен аналитический обзор современной научной литературы (PubMed, ScienceDirect, Nature, Springer) за 2023–2025 г. Использовался метод сравнительного анализа терапевтических стратегий (хирургия, химио-, таргетная и иммунотерапия), а также оценка эффективности инновационных подходов на основе результатов клинических и доклинических исследований (применение органоидов, ИИ, биомаркеров и нанопрепаратов).

Результаты и обсуждение.

В ходе обзора актуальных публикаций по данной теме, были выявлены паттерны методов исследования.

1. Клиническая оценка:

- История болезни и физический осмотр: тщательная оценка симптомов, семейной истории и осмотр таза для выявления любых отклонений в репродуктивных органах [7].

2. Интерпретация инструментальных методов исследования:

- Трансвагинальное ультразвуковое исследование: с помощью звуковых волн визуализирует яичники, помогая выявить образования или кисты. Часто это первый визуализирующий тест, проводимый при подозрении на проблемы с яичниками.
- Компьютерная томография (КТ): позволяет получить подробные поперечные изображения брюшной полости и таза, помогая оценить размер, форму и распространение опухолей.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ): позволяет получить изображения мягких тканей с высоким разрешением, полезные для оценки сложных образований и различения доброкачественных и злокачественных опухолей.

3. Анализы крови:

- Тест СА-125: измеряет уровень белка СА-125, который может быть повышен при раке яичников. Однако повышенный уровень может наблюдаться и при доброкачественных заболеваниях, поэтому этот тест используется в сочетании с другими методами диагностики [8].
- Другие опухолевые маркеры: Тесты на альфа-фетопротеин (АФП), бета-хорионический гонадотропин человека (бета-ХГЧ), ингибин и лактатдегидрогеназу (ЛДГ) могут проводиться, особенно у молодых женщин для выявления конкретных типов опухолей яичников [9].

4. Хирургические методы исследования:

- Лапароскопия: минимально инвазивная процедура, при которой через небольшой разрез вводится камера для осмотра брюшной полости, взятия биопсии и иногда удаления опухолей.
- Лапаротомия: более обширное хирургическое вмешательство с большим разрезом для доступа в брюшную полость, позволяющее провести комплексную оценку и стадирование рака.

5. Новые методы диагностики:

- Жидкостная биопсия: инновационная неинвазивная методика анализа образцов крови на предмет обнаружения циркулирующей опухолевой ДНК, позволяющая выявлять рак яичников на ранних стадиях и осуществлять его мониторинг.
- Усовершенствованные панели биомаркеров: в настоящее время ведутся исследования панелей, оценивающих одновременно несколько биомаркеров, с целью повышения точности диагностики и раннего выявления заболеваний [10].

Таким образом, для своевременного и более детального исследования пациенток необходима преемственность в способах диагностики. Это необходимо для подбора более эффективных средств лечения [11].

В настоящее время в современной онкогинекологии используются методы фармакологического и хирургического лечения. Однако, с развитием данного направления за последние годы были отмечены и внедрены в практику новые способы терапии.

Фармакологическое лечение:

1. Химиотерапия:

- Препараты на основе платины: Лечение первой линии обычно включает комбинацию препаратов на основе платины, таких как карбоплатин, и ингибиторов митоза, например паклитаксела. Эта схема является стандартной уже более двух десятилетий и приводит к полному ответу примерно у 80 % пациентов [12].

2. Таргетная терапия:

- Ингибиторы PARP: Ингибиторы поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARP), включая олапариб, нирапариб и рукапариб, произвели революцию в лечении, особенно пациентов с мутациями BRCA. Эти препараты ингибируют механизмы восстановления ДНК в раковых клетках, что приводит к их гибели.
- Бевацизумаб (Авастин): Моноклональное антитело, направленное против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), бевацизумаб подавляет рост кровеносных сосудов опухоли и одобрен для лечения как недавно диагностированного, так и рецидивирующего рака яичников.
- Мирветуксимаб соравтанзин (Elahere): Конъюгат антитело-лекарство, направленный на фолатный рецептор альфа (FR- α), доставляет цитотоксические агенты непосредственно в опухолевые клетки. Он одобрен для лечения распространенного платинорезистентного рака яичников с высокой экспрессией FR- α [13].

3. Иммунотерапия:

- Ингибиторы контрольных точек: Такие препараты, как пембролизумаб (Keytruda), изучаются на предмет их способности повышать способность иммунной системы распознавать и атаковать раковые клетки. Недавние исследования показали многообещающие результаты в улучшении беспрогрессивной выживаемости у пациентов с распространенным раком яичников [14].

4. Исследуемые методы лечения:

- Железосвязывающие препараты: Исследователи изучают возможность использования железосвязывающих препаратов, уже одобренных для лечения других заболеваний, для борьбы с опухолями яичников. Доклинические исследования показывают, что эти препараты могут предложить новый подход к лечению.
- Терапия на основе наночастиц: разрабатываются инновационные системы доставки, такие как мезопористые наночастицы кремнезема с ячеистой оболочкой, для совместной доставки терапевтических агентов непосредственно к клеткам рака яичников, что потенциально повышает эффективность лечения.

5. Комбинированные методы лечения:

- Стратегии двойного ингибирования: Комбинирование различных классов препаратов, например химиотерапии с таргетной терапией или иммунотерапией, изучается с целью улучшения результатов лечения. Например, сочетание химиотерапии с ингибиторами PARP уже показало свою эффективность в клинических испытаниях [15].

Хирургическое лечение

1. Первичная хирургия:

- Операция по удалению опухоли: Основная цель - удалить как можно большую часть опухоли, чтобы улучшить показатели выживаемости. Исследования показали, что пациенты, перенесшие вторичную операцию с последующей химиотерапией, живут в среднем почти на 8 месяцев дольше, чем те, кто получает только химиотерапию.
2. Хирургия, щадящая рождаемость:
 - Консервативная хирургия: для женщин, желающих сохранить фертильность, консервативная операция предполагает удаление только пораженного яичника и фаллопиевой трубы, при этом матка и другой яичник остаются нетронутыми. Такой подход рассматривается на ранних стадиях заболевания и требует тщательного отбора пациенток.
 3. Минимально инвазивная хирургия:
 - Лапароскопические методы: Достижения в области малоинвазивной хирургии позволяют делать меньшие разрезы, уменьшать боль и ускорять время восстановления. Однако целесообразность применения лапароскопических методов зависит от размера, расположения и стадии опухоли.
 4. Гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия (HIPEC):
 - Процедура HIPEC: Эта методика предполагает введение химиопрепаратов с подогревом непосредственно в брюшную полость во время операции. Клиническое испытание в Комплексном онкологическом центре Университета Нью-Мексико изучает возможность применения HIPEC в лечении рака яичников [16].
 5. Флуоресцентно-направленная хирургия:
 - Улучшенная визуализация: Хирургия с флуоресцентным наведением использует визуализацию для выделения раковых тканей, что позволяет хирургам более точно удалять опухоли и раковые клетки. Этот метод направлен на повышение тщательности и точности удаления рака [17].
 6. Хирургия, снижающая риск:
 - Профилактическая двусторонняя сальпинго-оофорэктомия: для женщин с мутациями BRCA1 или BRCA2 удаление фаллопиевых труб и яичников может значительно снизить риск развития рака яичников [18]. Доказано, что эта профилактическая мера снижает риск на 90 %.

Новые методы диагностики и лечения:

1. Механистическая роль FN1 в опосредованном LAIR-1 снижении пролиферации клеток рака яичников LAIR-1 подавлял пролиферацию и миграцию клеток рака яичников. Экспрессия LAIR-1 вызывала повышение уровня 83 генов и понижение уровня 80 генов. Среди DEGs фибронектин 1 (FN1) был ключевым белком, влияющим на ось FAK-МЕК-ERK. Анализ обогащения KEGG выявил путь MAPK как наиболее очевидный путь обогащения, за которым следует путь PI3K-AKT.
2. Профилирование гликопептидов для обнаружения биомаркеров
Аберрантное гликозилирование белков тесно связано с рядом биологических процессов и заболеваний. Однако определение типов посттрансляционных модификаций (ПТМ) в сложных биологических образцах представляет собой сложную задачу для всестороннего гликопротеомического анализа. Разработка высокоэффективных материалов и стратегий обогащения в процессе предварительной обработки образцов является необходимым условием для проведения гликопротеомных исследований [19].
3. miRNA-34a и ее влияние на рак яичников и эндометриоз
Матриксные металлопротеиназы (ММП) расщепляют белки внеклеточного матрикса, способствуя клеточной инвазии и прогрессированию рака. Высокая активность ММП-2 часто отмечается при ряде заболеваний, включая эндометриоз и рак. Эндометриоз, хотя и является доброкачественным заболеванием, вызывающим боль и бесплодие, редко перерастает в рак яичников. Для ранней диагностики и правильной терапии необходимы новые диагностические маркеры, поскольку на сегодняшний день единственным методом диагностики является лапароскопия. Появляющиеся данные свидетельствуют о важности активности ММП и участии в этом некодирующих РНК, например, miРНК. Мы исследовали роль miRNA-34a в ММП-2-опосредованной регуляции инвазии и опухолевого генеза при эндометриозе.
4. Зародышевые мутации PALB2 и риск развития рака яичников

Всего у 104 пациентов были обнаружены герминальные варианты PALB2: восемь патогенных вариантов (PV), 14 вероятных патогенных вариантов (LPV) и 82 варианта неопределенной значимости (VUS). ПВ/ЛПВ PALB2 были обнаружены с общей частотой 0,6% (22/3987) среди всех пациентов. Среди пациентов с PV/LPVs 95,5 % были женщинами, а у 19 и 3 носителей был диагностирован рак молочной железы и яичников.

5. ИИ в скрининге лекарственных препаратов для лечения рака яичников

Анализ изображений одноклеточных организмов крайне важен для изучения влияния лекарств на клеточную морфологию и фенотипические изменения. Большинство исследований посвящено отдельным типам клеток, что не учитывает сложность клеточных взаимодействий. Здесь мы создали систему анализа для извлечения фенотипических особенностей раковых клеток, культивируемых вместе с фибробластами. Используя высококонтентную визуализацию, мы проанализировали библиотеку онкологических препаратов в пяти комбинациях совместного культивирования раковых и фибробластных клеточных линий, создав 61 440 изображений и ~ 170 миллионов одноклеточных объектов. При традиционном фенотипировании с помощью CellProfiler средняя оценка обогащения механизмов действия составляет 62,6%, в то время как предварительно обученные нейронные сети (EfficientNetB0 и MobileNetV2) достигают 61,0% и 62,0%, соответственно. Различия в баллах обогащения могут отражать использование нескольких концентраций препаратов, поскольку не все из них вызывают значительные морфологические изменения, а также клеточный и генетический контекст лечения. Наше исследование выявляет нюансы фенотипических вариаций, вызванных лекарственными препаратами, и подчеркивает морфологическую гетерогенность клеточных линий рака яичников и их реакцию на сложную среду совместного культивирования [20].

6. Морские пептиды как противораковые агенты

Южно-Китайское море богато ресурсами конических улиток, известных производством конотоксинов с различными биологическими свойствами, такими как анальгетическое, противораковое и инсектицидное действие. В данном исследовании из Южно-Китайского моря были собраны пять образцов конусовидных улиток, из которых был выделен сырой яд для изучения вариаций компонентов яда и его активности с целью выявления высокоактивных образцов для дальнейших исследований. Кластерный анализ с использованием отпечатков обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) и последовательностей гена митохондриальной цитохромной оксидазы I (COI) показал, что разнообразие компонентов яда у разных видов конотоксинов генетически коррелирует. Анализ активности показал, что все пять ядов конусовидных улиток оказывают летальное действие на насекомых и зебрафиш. В частности, сырой яд *Conus quercinus* показал самую высокую инсектицидную активность с LD50 0,6 мкг/мг, а яд *C. tessellatus* продемонстрировал самую сильную летальность для зебрафиш с LD50 0,2 мкг/мг [21]. Кроме того, сырой яд четырех видов конических улиток продемонстрировал токсичность против клеток рака яичников, и только яд *C. characteristicus* проявил значительную анальгетическую активность. Данное исследование систематически выявляет образцы конических улиток с перспективными инсектицидными, противораковыми и обезболивающими свойствами, прокладывая путь для разработки и использования ресурсов конических улиток из Южно-Китайского моря и предлагая новый подход для продвижения исследований морских пептидных препаратов.

7. lncRNA при лекарственной устойчивости

Для выявления кандидатов в lncRNA, ассоциированных с химиорезистентностью при ЕОС, был использован комплексный биоинформатический процесс. Данные секвенирования РНК были получены из двух общедоступных наборов данных: TCGA-OV и Gene Expression Omnibus (GEO). Набор данных TCGA-OV включает данные РНК-секвенирования для 489 образцов опухолей, из которых 309 были использованы для данного анализа на основании наличия полных клинических и молекулярных аннотаций [22]. В наборе данных GEO GSE165897 представлены продольные одноклеточные данные РНК-секвенирования 11 пациентов с метастатическим раком яичников, охватывающие состояния как после лечения, так и после химиотерапии.

Заключение:

Современные подходы к лечению рака яичников требуют комплексного использования хирургии, традиционной и таргетной химиотерапии, иммунотерапии и инновационных технологий. Внедрение

молекулярно-генетических методов и искусственного интеллекта существенно повышает эффективность лечения и персонализации. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию диагностических методик и индивидуализацию лечебных схем.

Список литературы:

1. Прединдикторы выживаемости при раке яичников: популяционное исследование по данным областного регистра рака / Д. Д. Громов, О. В. Чемакина, А. В. Светлакова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 3. – С. 406-414.
2. Кутаков, Н. М. Оптимальная тактика лечения рака яичников и метастатического рака молочной железы у носителей BRCA-мутаций / Н. М. Кутаков, Э. К. Ибрагимов, Д. А. Чекини // MD-Опсo. – 2023. – Т. 3, № 4. – С. 28-34.
3. Вегетативная иннервация половой системы человека в эмбриогенезе / М. В. Лабзина, С. В. Абрамова, А. С. Нечайкин [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – № 8. – С. 25-31.
4. Некодирующие РНК в перитонеальном метастазировании рака яичников / С. С. Лукина, А. М. Бурденный, И. В. Пронина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № S3. – С. 488-489.
5. Николаева И., Радкевич Л. Генетические факторы риска предрасположенности к раку яичника и раку яичка // Danish Scientific Journal. – 2021. – № 49. – С. 13-16.
6. Ракина М. А., Казакова Е. О., Сударских Т. С. и др. Giant foam-like macrophages in advanced ovarian cancer // Siberian Journal of Oncology. – 2022. – Vol. 21, No. 2. – P. 45-54.
7. Семиглазов В. В., Протасова А. Э., Каликеев Г. К. Особенности клинического течения и лечения наследственных форм рака молочной железы и рака яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 54-65.
8. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб / С. А. Тюлядин, Л. А. Коломиец, К. Ю. Морхов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3S2. – С. 135-145.
9. Фаисханова, Р. Р. Синдром Линча как проявление наследственного рака яичников: клинический случай лечения пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников / Р. Р. Фаисханова, Д. Д. Сакаева // Медицинский совет. – 2021. – № S4. – С. 114-119.
10. Nikolaeva I., Radkevich L 2019// Genetic and environmental factors for thyroid cancer. Norwegian Journal of development of the International Science. No 27, Vol.2, p 42.
11. Couch F.J., Nathanson K.L., Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. Science 2014;343(6178):1466-70.
12. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017;317(23):2402-16.
13. Tasca G., Dieci M.V., Baretta Z. et al. Synchronous and metachronous breast and ovarian cancer: experience from two large cancer center. Front Oncol 2020;10:608783.
14. Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D. et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;390(10106):1949-61.
15. Yang L, Yu J, Zhang S, et al. A prognostic model of patients with ovarian mucinous adenocarcinoma: a population-based analysis. J Ovarian Res. 2022;15(1):26.
16. Soo Hoo S, Marriott N, Houlton A, et al. Patient-reported outcomes after extensive (ultraradical) surgery for ovarian cancer: results from a prospective longitudinal feasibility study. Int J Gynecol Cancer. 2015;25:1599–607.
17. Chiva LM, Miñiguez J, Querleu D, et al. European surgical education and training in gynecologic oncology: the impact of an accredited fellowship. Int J Gynecol Cancer. 2017;27: 819–25.
18. Barclay M, Gildea C, Poole J, et al. Factors affecting short-term mortality in women with ovarian, tubal, or primary peritoneal cancer: population-based cohort analysis of English National Cancer Registration Data. Int J Gynecol Cancer. 2016;26:56–65.
19. Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. Value of neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer: a European perspective. J Clin Oncol. 2017;35:587–90.

20. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advancedstage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol.* 2015;33:937–43.
21. Wang B, Wang S, Ren W. Development and validation of a nomogram to predict survival outcome among epithelial ovarian cancer patients with site-distant metastases: a population-based study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):609.
22. Wang Z, Li H, Liu T, et al. Development and external validation of a nomogram for predicting Cancer-specific survival of non-small cell lung Cancer patients with ipsilateral pleural dissemination. *Front Oncol.* 2021;11:645486.
23. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. Ovarian Cancer, ver-sion 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2021;19(2):191–226.
24. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:7–33.
25. Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous Ovarian Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1256–66.