

**RODZAJEWSKA, Anna, KURYŁO, Weronika and SZKLENER, Katarzyna. Impressive clinical response following combined BRAF and MEK inhibition in a low-grade serous ovarian carcinoma patient with a BRAF V600E mutation. Journal of Education, Health and Sport. 2023;31(1):138-147. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.31.01.012>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44940>
<https://zenodo.org/record/8199577>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 06.07.2023. Revised: 26.07.2023. Accepted: 04.08.2023. Published: 08.08.2023.

Impressive clinical response following combined BRAF and MEK inhibition in a low-grade serous ovarian carcinoma patient with a BRAF V600E mutation

Imponującą odpowiedź kliniczna uzyskana dzięki zastosowaniu terapii celowanej: dabrafenibu i trametyny w niskozróżnicowanym surowiczym raku jajnika z obecnością mutacji BRAF V600E

Anna Rodzajewska¹, Weronika Kuryło¹, Katarzyna Szklener²

1. Student Research Group at the Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Medical University of Lublin
2. Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Medical University of Lublin

ORCID ID:

Anna Rodzajewska: arodzajewska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6204-770X>

Weronika Kuryło: weronika.kurylo@vp.pl, <https://orcid.org/0000-0003-0992-1343>

Katarzyna Szklener: katarzyna.szklener@op.pl, <https://orcid.org/0000-0001-8033-3574>

Keywords: dabrafenib; trametinib; V600E mutation; low-grade serous ovarian cancer; next-generation sequencing; targeted therapy.

Abstract

Introduction: Low-grade serous ovarian cancer (LGSOC) accounting for less than 10% of all serous ovary cancers. The chemoresistance inherent to this type of ovarian cancer narrows the therapeutic options, especially in the recurrent setting. It is thought that the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway plays a significant role in the pathogenesis of these tumours, and about 2 to 20% of LGSOC harbour a BRAF mutation.

Case report: We present a case report of a 58-year-old woman with LGSOC FIGO stage IIIC who presented recurrence of the tumor process after total abdominal hysterectomy and systemic treatment. Thereafter, she underwent molecular profiling, which revealed a BRAF V600E mutation; accordingly, the patient was administered dabrafenib and trametinib combination therapy. The patient noted significant clinical improvement with normalization of CA 125 and radiological partial response. To date, the patient still maintains partial response, with good treatment tolerance and performance status ECOG 1 and good quality of life.

Conclusions: LGSOC represents the challenge that is managing a rare cancer with scarce therapeutic options. Given the prevalence of BRAF mutations in this type of tumour, it might be relevant to consider genetic testing. It may provide new treatment opportunities for patients with a known chemoresistant tumour, by identifying potential actionable targets and avoid potential toxicities associated with chemotherapy. Here we demonstrate that impressive clinical responses can be achieved in BRAF mutated LGSOC treated with combined BRAF and MEK inhibitor treatment.

Abstrakt:

Wstęp: Rak surowiczy jajnika o niskim stopniu złośliwości (LGSOC, low-grade serous ovarian cancer) stanowi mniej niż 10% wszystkich surowiczych raków jajnika. W większości przypadków wykazuje się wysoką chemioopornością, która zawęża możliwości terapeutyczne, zwłaszcza w sytuacji nawrotów. Uważa się, że w patogenezie tych

nowotworów istotną rolę odgrywa szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK), a w około 2 do 20% LGSOC stwierdza się mutację aktywującą w genie BRAF.

Opis przypadku: Przedstawiamy opis przypadku 58-letniej chorej na raka jajnika FIGO IIIc, u której po leczeniu chirurgicznym i systemowym, wystąpiła wznowa procesu nowotworowego. Poszukując kolejnych możliwości terapeutycznych, przeprowadzono niestandardowe postępowanie: sekwencjonowanie nowej generacji, które zidentyfikowało obecność mutacji BRAF V600E. Wdrożono leczenie skojarzone dabrafenibem i trametynibem. U chorej odnotowano istotną odpowiedź kliniczną: poprawę stanu ogólnego ze znaczącym spadkiem markerów nowotworowych i częściową regresję radiologiczną.

Wnioski: Nawrotowy LGSOC stanowi szczególne wyzwanie kliniczne ze względu na chemiooporny charakter i ograniczone możliwości terapeutyczne. Celem tej pracy jest przedstawienie wykorzystania niestandardowego podejścia medycyny do identyfikacji klinicznie użytecznych mutacji jako celu działania dla spersonalizowanego leczenia. Wykrycie mutacji BRAF V600E umożliwiło zastosowanie terapii celowanej, a w efekcie uzyskanie imponującej odpowiedzi klinicznej. Inhibitory MEK i BRAF wydają się obiecującymi opcjami leczenia i w przyszłości mogą stać się standardem postępowania u chorych na raka jajnika z obecnością mutacji w genie BRAF.

Słowa kluczowe: dabrafenib; trametinib; mutacja BRAF V600E; surowiczy rak jajnika o niskim stopniu złośliwości; sekwencjonowanie nowej generacji; leczenie celowane

Wprowadzenie:

Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (FIGO) zaproponowała system klasyfikacji surowiczych raków jajnika na dwa podtypy: wysokozróżnicowany (Low Grade Serous Ovary Carcinoma, LGSOC) i niskozróżnicowany (High Grade Serous Ovary Carcinoma, HGSOC). Ze względu na odmienności patologiczne, epidemiologiczne i kliniczne, uważa się, że LGSOC i HGSOC to dwa różne nowotwory.

LGSOC są rzadszymi nowotworami, stanowiącymi mniej niż 10% wszystkich surowiczych raków jajnika [1]. Pacjenci z LGSOC są zazwyczaj diagnozowani w stosunkowo młodszym wieku (mediana wieku 43-55 lat). Ogólną częstość występowania szacuje się na 0,11-0,86/100 000 rocznie w zależności od przynależności etnicznej.

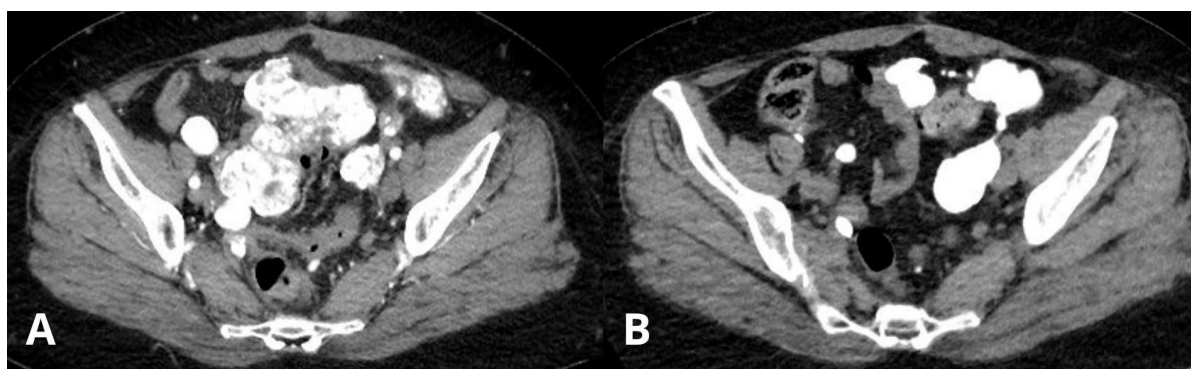
Uważa się, że szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK) odgrywa istotną rolę w patogenezie granicznych guzów surowiczych i LGSOC. W wielu badaniach wykazano, że w LGSOC często występują aktywujące mutacje genów zaangażowanych w ten szlak molekularny, takich jak KRAS (33,0%), BRAF (8,4%) i NRAS (11,2%) [2]. LGSOCs są więc bardziej podobne do guza surowiczego granicznego (Serous Borderline Tumor-SBT) (KRAS 17-40 % i BRAF 23-48 %) [7] niż do HGSOCS (KRAS, NRAS i BRAF < 1 %). Ponadto, LGSOC charakteryzują się znacznie mniejszą częstością ekspresji TP p53 i obecności mutacji BRCA (w około 8% przypadków), a także większą ekspresją receptora estrogenowego (w ponad 85% przypadków) i/lub progesteronowego (w około 50 % przypadków) [3,4,5,6].

LGSOC ma również inną charakterystykę kliniczną w porównaniu z HGSOCS. LGSOC charakteryzuje się bardziej indolentnym przebiegiem choroby i dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu z ogólną populacją raka jajnika. Niestety, podobnie jak inne formy raka jajnika, diagnoza LGSOC jest często stawiana w zaawansowanym stadium choroby. U ponad 80% kobiet z LGSOC zdiagnozowanym w stadium II-IV dochodzi do nawrotu choroby [2]. Chemooporność właściwa dla tego typu raka jajnika, zawęża opcje terapeutyczne, w szczególności w przypadku nawrotu choroby [2, 7,8, 9, 10,11]. Mimo nowoczesnych leków cytostatycznych, wyniki leczenia są nadal złe. Oporność na terapię, uogólnienie choroby i progresja ostatecznie prowadzą do śmierci. Istnieje potrzeba skuteczniejszych metod leczenia pacjentów z LGSOC. Na poprawę wyników leczenia u chorych na LGSOC dają nadzieję ukierunkowane indywidualnie terapie oparte na biologii molekularnej guza [12].

Opis przypadku:

Przedstawiamy opis przypadku 58-letniej chorej na raka jajnika FIGO IIIc, u której po leczeniu chirurgicznym (histerektomia) i systemowym według schematu TK (paklitaksel, karboplatyna), wystąpiła wznowa procesu nowotworowego. Poszukując kolejnych możliwości terapeutycznych, przeprowadzono niestandardowe postępowanie: sekwencjonowanie nowej generacji, które zidentyfikowało obecność mutacji BRAF V600.

Wdrożono leczenie skojarzone dabrafenibem (inhibitor BRAF) 150 mg doustnie dwa razy dziennie oraz trametynibem (inhibitor MEK) 2 mg doustnie dziennie. Pacjentka na początku zgłaszała okresowo występujące stany podgorączkowe, najprawdopodobniej w przebiegu leczenia trametynibem, wymagające okresowej wąskiej sterydoterapii. Badania kontrolne wykonane już trzy miesiące po wdrożeniu leczenia wykazały znaczącą odpowiedź kliniczną: częściową regresję ze znaczącym spadkiem markerów nowotworowych (Rycina 1). Obecnie pacjentka przebywa pod stałą kontrolą onkologiczną i kontynuuje terapię. Po dziesięciu miesiącach od wdrożenia terapii skojarzonej trametynibem i dabrafenibem chora utrzymuje trwałą częściową odpowiedź, z dobrym stanem sprawności ECOG 0/1 oraz dobrą tolerancją leczenia, a także dobrą jakością życia. Na dzień dzisiejszy nie zgłasza żadnych dolegliwości.



Ryc. 1. Badanie tomografii komputerowej wykonane w sierpniu 2022 (A) i w grudniu 2022 (B)- kontrolne badanie obrazowe wykonany trzy miesiące po wdrożeniu terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem- częściowa regresja zmian.

Dyskusja:

LGSOC jest z pewnością rzadką chorobą, stanowiącą jedynie niewielki odsetek wszystkich raków jajnika, niemniej jednak w ostatnim dziesięcioleciu uzyskano wiele danych na temat jego cech molekularnych i klinicznych. LGSOC charakteryzuje się aberracjami szlaku MAPK i mniejszą wrażliwością na chemioterapię w porównaniu z HGSOC. Mutacje BRAF występują w 2 do 20% przypadków, będąc częstsze w granicznych guzach surowiczych i we wczesnym stadium LGSOC niż w zaawansowanej chorobie, które stwierdza się tylko w około 5% przypadków.

Gershenson i współpracownicy wykazali, iż chorzy na LGSOC z obecnością mutacji MAPK mieli znacznie dłuższy wskaźnik przeżycia całkowitego (overall survival-OS) w porównaniu z chorymi na nowotwory bez mutacji szlaku MAPK (mediana OS: odpowiednio 147,8 miesiąca w porównaniu z 89,5 miesiąca) [6].

Mutacja V600E jest najczęściej występującą mutacją w genie kodującym BRAF tj. składowej szlaku sygnałowego kinaz MAPK, który kontroluje rozwój komórek nowotworowych. Mutacja V600E polega na substytucji waliny przez kwas glutaminowy prowadząc do zwiększenia aktywności kinazy oraz proliferacji komórki. Mutacja w genie BRAF występuje w około 2/3 przypadków czerniaka złośliwego, w białaczkę włochatokomórkowej, chłoniaku limfoblastycznym, raku tarczycy, niedrobnokomórkowym raku płuc oraz w raku jelita grubego, gdzie obecność mutacji KRAS i obecność mutacji BRAF wzajemnie się wykluczają. Czerniaki ze zmutowanym białkiem BRAF (mutacja V600E) odznaczają się specyficznym obrazem kliniczno-patologicznym (młodszy wiek chorego w momencie zachorowania, ognisko chorobowe zlokalizowane na skórze tułowia chorego, większa liczba znamion barwnikowych skóry). Znaczenie mutacji BRAF V600E wynika z jej przydatności terapeutycznej jako celu działania dla spersonalizowanego leczenia.

LGSOC wykazuje korzystne przeżycie całkowite w porównaniu z ogólną populacją raka jajnika, ale niepokojącą oporność na konwencjonalne leczenie. Chemooporność właściwa dla tego typu raka jajnika, zawęża opcje terapeutyczne. Biorąc pod uwagę znany niski odsetek odpowiedzi LGSOC na chemioterapię poszukiwanie skuteczniejszych terapii systemowych, takich jak inhibitory MEK lub BRAF, zyskało zainteresowanie. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą, do chwili obecnej w literaturze odnotowano trzy przypadki pacjentów z nawrotową postacią LGSOC z wykrytą mutacją BRAF V600E, leczonych inhibitorem BRAF (wemurafenib), którzy zaprezentowali trwałą odpowiedź [13, 14] oraz dwa przypadki pacjentów, którzy otrzymali terapię skojarzoną inhibitorem BRAF i MEK (dabrafenibem i trametynibem) i wykazali całkowitą odpowiedź kliniczną [15, 16].

Pierwszym randomizowanym badaniem klinicznym, które wykazało korzyści z zastosowania inhibitora MEK u chorych na LGSOC było badanie GOG 281/LOGS - międzynarodowe, otwarte, wielośrodkowe badanie fazy 2/3, które zostało przeprowadzone w 84 szpitalach w USA i Wielkiej Brytanii. Do badania włączono 260 osób z LGSOC, którzy zostali losowo przydzieleni (1:1) do otrzymywania trametynibu doustnie w dawce 2 mg jeden raz na dobę lub jednej z pięciu opcji leczenia standardowego (standard of care-SOC). Badanie to wykazało, że trametynib wydłużał przeżycie wolne od progresji (progression free survival - PFS) u pacjentek z nawrotowym LGSOC w porównaniu ze standardową opieką (13 miesięcy vs. 7,2 miesiąca). Ponadto, u 26% pacjentów z ramienia otrzymującego trametynib zmniejszyły się wymiary guza w odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z zaledwie 6% pacjentów z ramienia SOC. Najczęstsze poważne skutki uboczne trametynibu obejmowały

wysypkę skórą, niedokrwistość, wysokie ciśnienie krwi i biegunkę [17]. Wyniki te doprowadziły do włączenia trametynibu do opcji terapeutycznych dla LGSOC przez wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Należy podkreślić, że w dotychczasowych badaniach nie udało się znaleźć odpowiedniego biomarkera predykcyjnego dla terapii inhibitorem MEK.

U naszej pacjentki wykrycie mutacji BRAF V600E, dobre wyniki leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF-MEK w czerniaku złośliwym oraz opublikowane w literaturze pojedyncze przypadki imponującej odpowiedzi na terapię skojarzoną inhibitorem BRAF i MEK u pacjentek z LGSOC stanowiły przesłanki do rozpoczęcia leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem. Wdrożenie terapii okazało się prawidłową opcją leczenia. Dziewięć miesięcy później, chora utrzymuje trwałą częściową odpowiedź z dobrą tolerancją leczenia.

Wnioski:

Nawrotowy LGSOC stanowi szczególne wyzwanie kliniczne ze względu na chemiooporny charakter. Celem tej pracy jest przedstawienie wykorzystania niestandardowego podejścia medycyny precyzyjnej do identyfikacji klinicznie użytecznych mutacji u pacjentki z nawrotowym LGSOC. Identyfikacja mutacji BRAF V600 umożliwiła zastosowanie terapii celowanej, a w konsekwencji uzyskanie imponującej odpowiedzi klinicznej. Inhibitory MEK i BRAF wydają się obiecującymi opcjami leczenia u chorych na nawrotowego LGSOC.

Disclosures:

Supplementary Materials:

Ryc. 1. Badanie tomografii komputerowej wykonane w sierpniu 2022 (A) i w grudniu 2022 (B)- kontrolne badanie obrazowe wykonany trzy miesiące po wdrożeniu terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem- częściowa regresja zmian. źródło: dokumentacja medyczna

Author's contribution: Conceptualization: Rodzajewska A.; methodology: Rodzajewska A.; software: Kuryło W.; check: Szklener K.; formal analysis: Rodzajewska A; investigation: Kuryło W.; resources: Rodzajewska A; data curation: Rodzajewska A; writing - rough preparation: Rodzajewska A, Kuryło W.; writing - review and editing: Rodzajewska A, Kuryło W.; visualization: Rodzajewska A, Kuryło W.; supervision: Szklener K. project administration: Szklener K.

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Funding Statement: No funding received.

Institutional Review Board Statement: Not applicable. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. In accordance with the law in force in the Republic of Poland, retrospective studies do not require the opinion or consent of the 103 Bioethics Committee, as they are not a medical experiment in which human organisms would be interfered with. For this reason, we did not seek the consent of the Commission. What's more, the results of the study did not affect the management of patients at any stage, so the above-mentioned procedure was followed.

Informed Consent Statement: Not applicable. The study was retrospective and was conducted on the basis of collected medical documentation.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Referencje:

1. Pauly N, Ehmann S, Ricciardi E, Ataseven B, Bommert M, et al. Low-grade Serous Tumors: Are We Making Progress? *Curr Oncol Rep.* 2020 Jan 27;22(1):8. doi: 10.1007/s11912-020-0872-5.
2. Gershenson DM, Bodurka DC, Lu KH, Nathan LC, Milojevic L, 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 Aug 20;33(24):2675-82. doi: 10.1200/JCO.2015.61.0873. Epub 2015 Jul 20.
3. Buttarelli M, Mascilini F, Zannoni GF, Ciucci A, Martinelli E, Filippetti F, Scambia G, Ferrandina G, Gallo D. Hormone receptor expression profile of low-grade serous ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2017 May;145(2):352-360. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.029. Epub 2017 Feb 20.

4. Llaurodo Fernandez M, Dawson A, Kim H, Lam N, Russell H, et al. Hormone receptor expression and outcomes in low-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020 Apr;157(1):12-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.11.029. Epub 2020 Jan 15.
5. Cheasley D, Nigam A, Zethoven M, Hunter S, Etemadmoghadam D, et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol.* 2021 Jan;253(1):41-54. doi: 10.1002/path.5545. Epub 2020 Oct 28.
6. Gershenson DM, Sun CC, Westin SN, Eyada M, Cobb LP, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2022 Jun;165(3):560-567. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.11.019. Epub 2022 Mar 30.
7. Gourley C, Farley J, Provencher DM, Pignata S, Mileskin L, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S9-13. doi: 10.1097/IGC.0000000000000257.
8. Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lauraine E, Reuss A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Heitz J, Traut A, Pfisterer J, du Bois A. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecol Oncol.* 2016 Mar;140(3):457-62. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.01.022. Epub 2016 Jan 22.
9. Cobb LP, Sun CC, Iyer R, Nick AM, Fleming ND, Westin SN, Sood AK, Wong KK, Silva EG, Gershenson DM. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of low-grade serous carcinoma of the ovary and peritoneum: Further evidence of relative chemoresistance. *Gynecol Oncol.* 2020 Sep;158(3):653-658. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.06.498. Epub 2020 Jul 22.
10. Slomovitz B, Gourley C, Carey MS, Malpica A, Shih IM, Huntsman D, Fader AN, Grisham RN, Schlumbrecht M, Sun CC, Ludemann J, Cooney GA, Coleman R, Sood AK, Mahdi H, Wong KK, Covens A, O'Malley DM, Lecuru F, Cobb LP, Caputo TA, May T, Huang M, Siemon J, Fernández ML, Ray-Coquard I, Gershenson DM. Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. *Gynecol Oncol.* 2020 Mar;156(3):715-725. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.12.033. Epub 2020 Jan 20.
11. Scott SA, Llaurodo Fernandez M, Kim H, Elit L, Nourmoussavi M, et al. ; Canadian LGSC Community of Practice (GOC-CoP). Low-grade serous carcinoma (LGSC): A

- Canadian multicenter review of practice patterns and patient outcomes. *Gynecol Oncol*. 2020 Apr;157(1):36-45. doi:10.1016/j.ygyno.2020.01.021. Epub 2020 Jan 27.
12. Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, Auslender R, Sopik V, Narod SA. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol*. 2016 Nov;143(2):433-438. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.320. Epub 2016 Aug 28.
 13. Moujaber T, Etemadmoghadam D, Kennedy CJ, Chiew YE, Balleine RL, et al. *BRAF* Mutations in Low-Grade Serous Ovarian Cancer and Response to BRAF Inhibition. *JCO Precis Oncol*. 2018 Nov;2:1-14.
 14. Combe P, Chauvenet L, Lefrère-Belda MA, Blons H, et al. Sustained response to vemurafenib in a low grade serous ovarian cancer with a BRAF V600E mutation. *Invest New Drugs*. 2015 Dec;33(6):1267-70. doi: 10.1007/s10637-015-0297-4. Epub 2015 Oct 21.
 15. Mendivil AA, Tung PK, Bohart R, Bechtol K, Goldstein BH. Dramatic clinical response following dabrafenib and trametinib therapy in a heavily pretreated low grade serous ovarian carcinoma patient with a BRAF V600E mutation. *Gynecol Oncol Rep*. 2018 Sep 10;26:41-44. doi: 10.1016/j.gore.2018.09.002.
 16. Tholander B, Koliadi A, Botling J, Dahlstrand H, Von Heideman A, et al. Complete response with combined BRAF and MEK inhibition in BRAF mutated advanced low-grade serous ovarian carcinoma. *Ups J Med Sci*. 2020 Nov;125(4):325-329. doi: 10.1080/03009734.2020.1826612. Epub 2020 Oct 10.
 17. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, Paul J, Carty K, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2022 Feb 5;399(10324):541-553. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02175-9.