

ՀՏԴ 618.11

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-41

Թիրախային թերապիայի և իմունաթերապիայի դերը ոնցիդիվոդ ձվարանների քաղցկեղի բուժման մեջ

Լ.Ա. Հարությունյան

ԵՊԲՀ, Ընդհանուր ուռուցքաբանության ամբիոն

0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2

Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ

0052, Երևան, Հասրաթյան փ., 76

Բանալի բառեր. ձվարանների քաղցկեղ, ոնցիդիվ, թիրախային թերապիա, իմունաթերապիա

Ձվարանների քաղցկեղը գինեկոլոգիական չարորակ ուռուցքային հիվանդությունների մեջ մահացության հիմնական պատճառն է: Սպեցիֆիկ կլինիկական ախտանիշների և վաղ սքրինինգային ծրագրերի բացակայության պատճառով հիվանդների մեծ մասի մոտ հիվանդությունն ախտորոշվում է տարածված փուլերում [29]: Ցիտոտեղուկտիվ վիրահատությունը և պլատինի վրա հիմնված քիմիաթերապիան՝ պահպանողական թերապիայի հետ կամ առանց դրա (Բևացիգումաբ և/կամ պոլի-ADP ռիբոզա պոլիմերազի (PARP) ինհիբիտորներ) այս պաթոլոգիայի բուժման հիմքն են [3,31]:

Այնուամենայնիվ, հիվանդների մեծամասնության մոտ ժամանակի ընթացքում զարգանում է հիվանդության ախտադարձ, որի դեպքում, կախված առաջնային բուժման ավարտից մինչև ախտադարձի ի հայտ գալու ինտերվալը (մինչև 6 ամիս կամ 6 ամիս հետո), կրկին նշանակվում է քիմիաթերապիա պլատինե կամ ոչ պլատինե սխեմաների հիման վրա [21,23]: Սակայն բուժման արդյունավետությունը նվազում է ժամանակի ընթացքում՝ պլատինե դեղամիջոցների նկատմամբ ռեզիստենտականության առաջացման հետևանքով, ինչը բերում է ապրելիության ցուցանիշների կտրուկ նվազման:

Այդ կապակցությամբ վերջին տարիներին դեղերի գինանոցն ընդլայնվել է ի հաշիվ թիրախային դեղամիջոցների ավելացման: Հիմնական կիրառվող թիրախային խմբերն են Բևացիգումաբը, որը հումանիզացված մոնոկլոնալ հակամարմին է անոթների էնդոթելի աճի գործոնի (VEGF) դեմ [1,2,18,20,26], և պերօրալ ընդունմամբ պոլի (ADP-ribose) պոլիմերազի (PARP) ինհիբիտորները [19,24,25]: Բևացիգումաբը

ցույց է տվել որոշակի թերապևտիկ արդյունավետություն բազմաթիվ ռանդոմիզացված հետազոտություններում՝ համակցված էպիթելային ձվարանների քաղցկեղի ստանդարտ քիմիաթերապիայի հետ: Ընդ որում նկատելի է, որ այս պրեպարատի արդյունավետությունն աճում է այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն մեծ ուռուցքային ծավալ:

Թիրախային դեղերի ներդրումը զգալիորեն ընդլայնել է բուժման հնարավորությունները և նպաստել ձվարանների քաղցկեղի բուժման անհատական ռազմավարությունների մշակմանը: BRCA մուտացիոն վերլուծությունն անհրաժեշտ է դարձել բուժման թերապևտիկ տարբերակների ընտրության ժամանակ [25]:

Օլապարիբը թիրախային խոստումնալից դեղամիջոցներից մեկն է, որը ներառված է միջազգային ուղեցույցներում [NCCN,12]: Այս դեղորայքն առավել արդյունավետ է BRCA1/2 գեների ժառանգական մուտացիաներով հիվանդների բուժման ժամանակ: Համաձայն III փուլի SOLO2/ENGOT-Ov21 հետազոտությունների՝ Օլապարիբով ադյուվանտ թերապիան հավաստիորեն (ավելի քան 3 անգամ) ավելացրել է առանց պրոգրեսիայի ժամանակահատվածը [pajade loren]: Կարևոր է նշել դեղամիջոցի օգտագործման հարմարավետությունը. պերօրալ ընդունումը և ամբուլատոր օգտագործումը թույլ են տալիս հիվանդին խուսափել ավելորդ հոսպիտալացումներից [17]:

Ռանդոմիզացված կրկնակի կույր պլացեբո կոնտրոլ NORA հետազոտությունը մեկ այլ PARP ինհիբիտոր Նիրապարիբի հետ ցույց է տվել ընդհանուր ապրելիության երկարացում թե՛ BRCA-մուտացված և թե՛ BRCA-չմուտացված, պլատին-զգայուն ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների մոտ [33]:

Նախկինում մեր գիտելիքները ձվարանների քաղցկեղի գենետիկական ներդրման մասին կենտրոնացած էին գրեթե բացառապես BRCA1/2 գեների մուտացիաների վրա: Սակայն վերջերս ի հայտ է եկել հոմոլոգ ռեկոմբինացիայի անբավարարության (HRD), ավելի մեծ երևույթի մասին հասկացությունը: HRD-ն խաթարում է ԴՆԹ-ի վնասվածքների վերականգնումը՝ հանգեցնելով քրոմոսոմային հատվածների կորստի կամ կրկնապատկման, որը կոչվում է հետերոզիգոտության գենոմային կորուստ (Loss of heterozygosity -LOH): Արդեն ակնհայտ է, որ ձվարանների քաղցկեղի հետ կապված ժառանգական մուտացիաների ցանկը շարունակում է աճել: Հոմոլոգ ռեկոմբինացիայի անբավարարությունը (HRD) բիոմարկեր է, որն առկա է ձվարանների քաղցկեղի տարածված փուլերում: Դրա առկայությունը կարող է օգնել կանխատեսելու ձվարանների առավել ագրեսիվ քաղցկեղի տեսակները և ծրագրելու բուժումը [9,14]:

2017թ.-ին III փուլի երեք ռանդոմիզացված հետազոտություններ ցույց են տվել, որ պլատինային սխեմայով բուժման սկզբնական պատասխանից հետո պահպանողական թերապիան պոլիմերազային ինհիբիտորներով բարելավում է առանց պրոգրեսիայի ապրելիությունը, որի հետևանքով Օլապարիբ, Ռուկապարիբ և Նիրապարիբ պրեպարատները հաստատվել են FDA-ի կողմից պլատինի նկատմամբ զգայուն ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղով կանանց մոտ որպես պահպանողական բուժման տարբերակ՝ անկախ ուռուցքի բիոմարկերների կարգավիճակից [10]:

ARIEL2-ը միջազգային, բազմակենտրոն, երկու մասից բաղկացած, բաց հետազոտություն է, որն իրականացվել է Ավստրալիայի, Կանադայի, Ֆրանսիայի, Իսպանիայի, Մեծ Բրիտանիայի և ԱՄՆ-ի 49 կլինիկաներում և քաղցկեղի կենտրոններում՝ հետազոտելով Ռուկապարիբ պրեպարատի էֆեկտիվությունը պահպանողական ռեժիմով: ARIEL2 Մաս 1-ում ռեցիդիվող, պլատինի նկատմամբ զգայուն, բարձր աստիճանի (high grade) ձվարանների քաղցկեղով հիվանդները դասակարգվել են երեք ենթախմբերի՝ նախապես որոշված հոմոլոգ ռեկոմբինացիայի անբավարարության և ուռուցքի մուտացիոն վերլուծության հիման վրա՝ BRCA մուտացիայով խումբ, BRCA վայր տիպի և LOH բարձր (LOH բարձր խումբ), կամ BRCA վայրի տիպի և LOH ցածր (LOH ցածր խումբ): Նախապես սահմանվել է 14% կամ ավելի գենոմային LOH-ի սահմանաչափ LOH բարձր մակարդակի համար: Արդյունքները ցույց են տվել, որ առանց պրոգրեսիայի ապրելիությունը զգալիորեն ավելի երկար էր BRCA մուտանտ և LOH բարձր ենթախմբերում՝ համեմատած LOH ցածր ենթախմբի հետ [16,30]:

Միրվետուքսիմաբ սորավտանզինը (Mirvetuximab soravtansine-MIRV) նոր շարքի պրեպարատ է՝ հակամարմին-դեղամիջոցի համակցում, որ ընկճում է ֆոլաթթվի ալֆա (FR α) ընկալիչները: 2023թ.-ին ASCO-ի Կլինիկական ուռուցքաբանություն ամսագրում (JCO) տպագրվել են II փուլի SORAYA հետազոտության արդյունքները, որտեղ գնահատվել են MIRV-ի արդյունավետությունն ու անվտանգությունը պլատին ռեգիստենտ ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղի դեպքում, ովքեր նախկինում ստացել են մինչև երեք գլոբ դեղորայքային թերապիա, ներառյալ Բևացիգոմաբ: Բուժման ընթացքում ընդհանուր պատասխանը (ORR) կազմել է 32,4% (95% CI, 23,6-ից 42,2): Արձագանքման միջին տևողությունը եղել է 6,9 ամիս: Նախկինում մեկ-երկու գլոբ բուժում ստացած հիվանդների մոտ բուժման նկատմամբ պատասխանը եղել է 35,3%, իսկ երեք գլոբ ստացածների մոտ՝ 30,2%: Միրվետուքսիմաբ սորավտանզինը ցուցադրել է հավաստի կլինիկական նշանակալի հակաուռուցքային ակտիվություն, բարենպաստ տա-

նելիություն և անվտանգություն ֆոլատ ռեցեպտոր ալֆա (FR α)-դրական պլատին ռեզիստենտ ձվարանների քաղցկեղի դեպքում [4,32]:

Ժամանակակից ուռուցքաբանության՝ քաղցկեղի բուժման կարևորագույն ուղղություններից է իմունաթերապիան, որն էապես փոխել է բազմաթիվ չարորակ նորագոյացությունների բուժման տակտիկան և կանխատեսումը [15,28]: Ենթադրվում է, որ իմունային համակարգը կարևոր դեր է խաղում ձվարանների քաղցկեղի զարգացման պրոցեսում, սակայն չեքփոյնթ ինհիբիտորներով կլինիկական հետազոտություններում այն դեռևս չի ապահովում բավարար արձագանքման մակարդակ: Հիմնական մարտահրավերներից մեկը բիոմարկերի հայտնաբերումն է, որը կարող է կանխատեսել իմունաթերապիայի արդյունավետությունը և ցույց տալ, թե որ հիվանդն ամենայն հավանականությամբ կպատասխանի բուժմանը [27]:

Այսպես, լիպոսոմալ Դոքսոթուբիցինի և PDL1 (programmed death ligand 1) ինհիբիտոր Ավելումաբի համակցումը, համեմատած միայն քիմիաթերապիայի հետ, չի ցուցադրել որևէ առավելություն JAVELIN Ovarian 200 հետազոտության մեջ [22]: Նմանապես Ավելումաբի կոմբինացիան Պակլիտաքսելի և Կարբոպլատինի հետ ծրագրավորված մահվան լիգանդ 1 (PDL1) ինհիբիտոր Ավելումաբի հետ JAVELIN Ovarian 100 հետազոտության մեջ շարունակելով Ավելումաբը՝ որպես պահպանողական բուժում, չի հաստատել ավելի լավ արդյունք՝ միայն քիմիաթերապիայի խմբի համեմատ [7]:

TOPACIO/KEYNOTE-162 (փուլ I-II) և MEDIOLA հետազոտությունը հուսադրող արդյունքներ է ցույց տվել Նիրապարիբ և Պեմբրոլիզումաբ կոմբինացիայի արդյունավետությունը գնահատելիս, հատկապես BRCA մուտացիաներով կամ հոմոլոգ ռեկոմբինացիայի անբավարարություն (HRD) ունեցող հիվանդների մոտ [5]: ANITA/ENGOT ov41/GEICO 69-O հետազոտությունը համեմատել է պլատինի վրա հիմնված քիմիաթերապիան ձվարանների ռեցիդիվող քաղցկեղի համար, որին հաջորդել է Նիրապարիբը պլատինի վրա հիմնված քիմիաթերապիայի հետ Ատեզոլիզումաբով, որին կրկին հաջորդել է պահպանողական Նիրապարիբը՝ համակցված Ատեզոլիզումաբի հետ [6]: AGO-OVAR 2.29/ENGOT OV-34 և ATALANTE/ENGOT OV-29 ուսումնասիրությունները հետազոտել են մեկ այլ կոմբինացիա՝ քիմիաթերապիան Բնացիզումաբի և Ատեզոլիզումաբի հետ ձվարանների ռեցիդիվող քաղցկեղի դեպքում [8,11]:

Ներկայումս իմունաթերապևտիկ պրեպարատներից NCCN ուղեցույցը խորհուրդ է տալիս միայն Պեմբրոլիզումաբ և Դոստաբլիմաբ պրեպարատները MSI-high (Mismatch instability) և TMB-high

(Tumor mutational burden) տարբերակներով քաղցկեղի դեպքում [13,18]:

Ամփոփելով կարող ենք փաստել, որ ռեցիդիվող ձվարանների քաղցկեղն ընդհանուր առմամբ ունի վատ կանխատեսում, ցիտոտոքսիկ քիմիաթերապիայի նկատմամբ համեստ արձագանքով: Չնայած նրան, որ PARP ինհիբիտորների օգտագործումը վերափոխել է սերոզ/էնդոմետրիոիդ ձվարանների քաղցկեղի բուժումը և երկարաձգել է ապրելիությունը, այս հիվանդներն ի վերջո ձեռք են բերում ռեզիստենտականություն PARP ինհիբիտորների նկատմամբ:

Ցավոք, այն հետազոտությունները, որոնք օգտագործում են մեկ իմունաթերապիայիկ պրեպարատ, սահմանափակ ակտիվություն ունեն: Բուժման արդյունավետությունը բարձրանում է իմունային անցակետի և PARP ինհիբիտորների կամ քիմիաթերապիայի համակցությունների օգտագործմամբ, սակայն III փուլի՝ ապրելիության ցուցանիշների էական հավաստի բարելավման մասին փաստող կլինիկական հետազոտություններ, ցավոք, չկան: Թեև այս երկու խմբերի դեղամիջոցների համակցությունը խոստումնալից է, դեռևս անհրաժեշտ են լայնածավալ ռանդոմիզացված հետազոտություններ՝ կլինիկական պրակտիկայում կիրառելու համար:

Ընդունված է 28.09.23

Роль таргетной терапии и иммунотерапии в лечении рецидива рака яичников

Л.А.Арутюнян

В обзоре литературы мы описали современные подходы таргетной терапии и иммунотерапии в лечении рецидива рака яичников. Представлены основные клинические исследования и общепринятые стандартные методы лечения в этой области. Описаны проблемы лечения больных рецидивом рака яичников.

The Role of Targeted Therapy and Immunotherapy in the Treatment of Relapsed Ovarian Cancer

L. A. Harutyunyan

In this literature review, we have described the current approaches of targeted therapy and immunotherapy in the treatment of relapsed ovarian cancer. Main clinical trials and accepted standard treatments in this sphere are presented. Challenges in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer are described.

Գրականություն

1. Aghajanian C., Blank S. V., Goff B. A. *et al.* OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2012, v. 30, № 17, pp. 2039–2045.
2. Aghajanian C., Goff B., Nycum L. R. *et al.* Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2015, v. 139, № 1, pp. 10–16.
3. Della Pepa C., Tonini G., Pisano C., Di Napoli M., Cecere S.C., Tambaro R., Facchini G., Pignata S. Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives? *Chin J Cancer*, 2015 Jan, 34(1):17-27. doi: 10.5732/cjc.014.10274. PMID: 25556615; PMCID: PMC4302086.
4. Dilawari A., Shah M., Ison G. *et al.* FDA Approval Summary: Mirvetuximab soravtansine-gynx for FRα-positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.*, 2023 May, 22:CCR-23-0991. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0991. Epub ahead of print. PMID: 37212825.
5. Domchek SM., Postel-Vinay S., Im SA., Park YH., *et al.* Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol.*, 2020 Sep, 21(9):1155-1164. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30324-7. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32771088.
6. Gonzalez Martin A., Sanchez Lorenzo L., Colombo N. *et al.* Phase III, randomized, double-blinded trial of platinum-based chemotherapy with or without atezolizumab followed by niraparib maintenance with or without atezolizumab in patients with recurrent ovarian, tubal, or peritoneal cancer and platinum treatment-free interval of more than 6 months: ENGOT-Ov41/GEICO 69-O/ANITA Trial. *Int J Gynecol Cancer*, 2021 Apr, 31(4):617-622. doi: 10.1136/ijgc-2020-001633. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33318079.
7. Grivas P., Park SH., Voog. *et al.* Avelumab First-line Maintenance Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma: Comprehensive Clinical Subgroup Analyses from the JAVELIN Bladder 100 Phase 3 Trial. *Eur Urol.*, 2023 Jul, 84(1):95-108. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.030. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37121850.
8. Harter P., Pautier P., Van Nieuwenhuysen E. *et al.* Atezolizumab in combination with bevacizumab and chemotherapy versus bevacizumab and chemotherapy in recurrent ovarian cancer - a randomized phase III trial (AGO-OVAR 2.29/ENGOT-ov34). *Int J Gynecol Cancer*, 2020 Dec, 30(12):1997-2001. doi: 10.1136/ijgc-2020-001572. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606097.
9. Heitz F., Ataseven B., Staniczok C., *et al.* Implementing HRD Testing in Routine Clinical Practice on Patients with Primary High-Grade Advanced Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*, 2023 Jan 29, 15(3):818. doi: 10.3390/cancers15030818. PMID: 36765776; PMCID: PMC9913091.
10. Kurnit, Katherine C. MD, MPH; Fleming, Gini F. MD. Lengyel, Ernst MD, PhD. Updates and New Options in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treatment. *Obstetrics & Gynecology* 137(1):p 108-121, January 2021, | DOI: 10.1097/AOG.000000000000417].
11. Kurtz JE., Pujade-Lauraine E., Oaknin A. *et al.* ATALANTE/ENGOT-ov29 Investigators. Atezolizumab Combined With Bevacizumab and Platinum-Based Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III ATALANTE/ENGOT-ov29 Trial. *J Clin Oncol.*, 2023 Aug, 29:JCO2300529. doi: 10.1200/JCO.23.00529. Epub ahead of print. PMID: 37643382.
12. Ledermann J. A., Harter P., Gourley C. *et al.* Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2016, v. 17, № 11, pp. 1579–1589.

13. *Matulonis UA., Shapira-Frommer R., Santin AD. et al.* Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol.*, 2019 Jul 1;30(7):1080-1087. doi: 10.1093/annonc/mdz135. PMID: 31046082.
14. *Melissa K., Frey & Bhavana Pothuri:* Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature: *Gynecologic Oncology Research and Practice*, 2017, v. 4, Article number: 4.
15. *Mishra AK., Ali A., Dutta S., Banday S., Malonia SK.* Emerging Trends in Immunotherapy for Cancer. *Diseases*, 2022 Sep 6;10(3):60. doi: 10.3390/diseases10030060. PMID: 36135216; PMCID: PMC9498256.
16. *Monk BJ., Parkinson C., Lim MC et al.* Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol.*, 2022 Dec 1;40(34):3952-3964. doi: 10.1200/JCO.22.01003. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35658487; PMCID: PMC9746782.
17. *Moore KN, Birrer MJ.* Administration of the Tablet Formulation of Olaparib in Patients with Ovarian Cancer: Practical Guidance and Expectations. *Oncologist*. 2018 Jun;23(6):697-703. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0485. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593098; PMCID: PMC6067940.
18. NCCN Guidelines Version 2.2023 Ovarian Cancer\Fallopian Tube Cancer\Primary Peritoneal Cancer.
19. *Neff RT., Senter L., Salani R.* BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *The Adv Med Oncol.*, 2017 Aug;9(8):519-531. doi: 10.1177/1758834017714993. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28794804; PMCID: PMC5524247.
20. *Oza A.M. et al.* Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7)^ overall survival results of a phase 3 randomized trial/V16/ (8) P 928-936.
21. *Pignata S., Cecere S. C, Du Bois A., Harter P., Heitz F.* Treatment of recurrent ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 2017, v. 28, Supplement 8, pp. 51–56 doi:10.1093/annonc/mdx44.
22. *Pujade-Lauraine E., Fujiwara K., Ledermann JA. et al.* Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.*, 2021 Jul;22(7):1034-1046. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00216-3. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34143970.
23. *Pujade-Lauraine E., Paraiso D., Cure H. et al.* Predicting the effectiveness of chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer: a GINECO study. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 2002;21:208a,abstr. 829.
24. *Pujade-Lauraine E., Lederman JA, Selle F.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation(SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, v. 18, N 9, pp. 1274-1284.
25. *Ramus SJ., Gayther SA.* The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. *Mol Oncol.*, 2009 Apr;3(2):138-50. doi: 10.1016/j.molonc.2009.02.001. Epub 2009 Feb 10. PMID: 19383375; PMCID: PMC5527889.
26. *Shiru Liu, Lawrence Kasherman, Rouhi Fazelzad et al.* The use of bevacizumab in the modern era of targeted therapy for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, v. 161, Issue 2, May 2021, pp. 601-612.
27. *Siminiak N., Czepczyński R., Zaborowski MP., Iżycki D.* Immunotherapy in Ovarian Cancer. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2022 Aug 9;70(1):19. doi: 10.1007/s00005-022-00655-8. PMID: 35941287; PMCID: PMC9360103.
28. *Su, B., Ng, L.G.* Immunological modulation in health and disease. *Cell Mol Immunol* **20**, 981–982 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01066-1>.
29. *Sung H., Ferlay J., Siegel RL. et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA*

- Cancer J Clin., 2021;71:20949. doi:10.3322/caac.21660 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33538338
30. Swisher EM., Lin KK., Oza AM. *et al.* Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2017 Jan;18(1):75-87. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27908594.
 31. Baert T., Ferrero A., Sehouli J. *et al.* The revisited systemic treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.*, 2021 Jun;32(6):710-725. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.015. Epub 2021 Mar 3.
 32. Ursula A. Matulonis, Domenica Lorusso, Ana Oaknin *et al.* Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. *J Clin Oncol.*, 2023 May 1;41(13):2436-2445. doi: 10.1200/JCO.22.01900. Epub 2023 Jan 30.
 33. Wu X. H., Zhu J. Q., Yin R. T. *et al.* Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial *Ann Oncol.*, 2021 Apr;32(4):512-521. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.018. Epub 2021 Jan 14.