

Uso de Imunoterapia no Câncer de Ovário Avançado: Revisão Sistemática

Use of Immunotherapy in Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review

Uso de la Inmunoterapia en el Cáncer de Ovario Avanzado: Revisión Sistemática

RESUMO

Introdução: O câncer de ovário avançado é uma das neoplasias ginecológicas mais letais, com altas taxas de recidiva e resistência aos tratamentos convencionais baseados em cirurgia e quimioterapia com platina. **Metodologia:** A revisão foi conduzida segundo as recomendações do protocolo PRISMA, incluindo artigos publicados entre 2016 e 2024 nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e ScienceDirect. Foram selecionados estudos que abordaram o uso de imunoterapia — isolada ou combinada — em pacientes com câncer de ovário avançado ou recorrente. **Resultados:** A monoterapia com inibidores de checkpoint imune demonstrou taxas de resposta modestas, atribuídas à baixa carga mutacional e ao microambiente imunossupressor. Em contrapartida, as estratégias combinatórias — envolvendo ICIs com antiangiogênicos, inibidores de PARP, vacinas e agonistas de STING/TLR — mostraram resultados superiores em subgrupos de pacientes selecionadas por biomarcadores e perfil imunológico. As vacinas terapêuticas e as terapias celulares, incluindo TILs e CAR-T, apresentaram potencial promissor, especialmente em cenários de doença mínima residual. O desenvolvimento de imunofenótipos tumorais tem se mostrado uma ferramenta relevante para a individualização do tratamento. **Conclusão:** A imunoterapia no câncer de ovário avançado encontra-se em processo de consolidação científica, com resultados encorajadores em abordagens combinadas e guiadas por biomarcadores. Embora ainda não tenha alcançado impacto expressivo em sobrevida global, o avanço das terapias personalizadas e a compreensão do microambiente tumoral representam marcos decisivos rumo a uma nova era na oncologia ginecológica.

DESCRIPTORES: Câncer de ovário avançado; Imunoterapia; Inibidores de checkpoint imune; Biomarcadores; Terapias combinadas; Medicina personalizada.

ABSTRACT

Introduction: Advanced ovarian cancer is one of the most lethal gynecologic malignancies, characterized by high recurrence rates and resistance to conventional treatments based on surgery and platinum-based chemotherapy. **Methodology:** The review was conducted according to the PRISMA protocol, including articles published between 2016 and 2024 in the PubMed, Scopus, Web of Science, and ScienceDirect databases. Studies addressing the use of immunotherapy — alone or in combination — in patients with advanced or recurrent ovarian cancer were selected. **Results:** Monotherapy with immune checkpoint inhibitors showed modest response rates, attributed to low mutational burden and an immunosuppressive tumor microenvironment. In contrast, combinatory strategies — involving ICIs with antiangiogenic agents, PARP inhibitors, vaccines, and STING/TLR agonists — showed superior results in subgroups of patients selected by biomarkers and immune profiles. Therapeutic vaccines and cellular therapies, including TILs and CAR-T cells, demonstrated promising potential, especially in minimal residual disease settings. The development of tumor immunophenotypes has proven to be a relevant tool for individualized treatment. **Conclusion:** Immunotherapy in advanced ovarian cancer is undergoing scientific consolidation, with encouraging results in combination and biomarker-guided approaches. Although it has not yet achieved a significant impact on overall survival, advances in personalized therapies and the understanding of the tumor microenvironment represent decisive milestones toward a new era in gynecologic oncology.

DESCRIPTORS: Advanced ovarian cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Biomarkers; Combination therapy; Personalized medicine.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de ovario avanzado es una de las neoplasias ginecológicas más letales, con altas tasas de recidiva y resistencia a los tratamientos convencionales basados en cirugía y quimioterapia con platino. **Metodología:** La revisión se llevó a cabo según las recomendaciones del protocolo PRISMA, incluyendo artículos publicados entre 2016 y 2024 en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y ScienceDirect. Se seleccionaron estudios que abordaban el uso de la inmunoterapia, sola o combinada, en pacientes con cáncer de ovario avanzado o recorrente. **Resultados:** La monoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario mostró tasas de respuesta modestas, atribuidas a la baja carga mutacional y al microambiente inmunosupresor. Por el contrario, las estrategias combinadas —que incluyen ICIs con antiangiogénicos, inhibidores de PARP, vacunas y agonistas de STING/TLR— mostraron resultados superiores en subgrupos de pacientes seleccionados por biomarcadores y perfil inmunológico. Las vacunas terapéuticas y las terapias celulares, incluidas las TIL y las CAR-T, han mostrado un potencial prometedor, especialmente en escenarios de enfermedad residual mínima. El desarrollo de inmunofenotipos tumorales ha demostrado ser una herramienta relevante para la individualización del tratamiento. **Conclusión:** La inmunoterapia en el cáncer de ovario avanzado se encuentra en proceso de consolidación científica, con resultados alentadores en enfoques combinados y guiados por biomarcadores. Aunque aún no ha logrado un impacto significativo en la supervivencia global, el avance de las terapias personalizadas y la comprensión del microambiente tumoral representan hitos decisivos hacia una nueva era en la oncología ginecológica.

DESCRIPTORES: Câncer de ovario avanzado; Inmunoterapia; Inhibidores de puntos de control inmunitario; Biomarcadores; Terapias combinadas; Medicina personalizada.

Maria Luiza Congro Rodrigues

Universidade para o Desenvolvimento do Estado do Pantanal (UNIDERP)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9522-7376>

Giulia Candida Ribeiro Gernes

Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3723-2782>

Alexandre Mizutani Mori

Universidade do Oeste Paulista
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8234-0445>

Henrique Bettiol Coronado Barelli

Universidade do Oeste Paulista
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8254-0002>

Victoria Caroliny Silva Sena

Faculdade Morgana Potrich – FAMP.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5582-1885>

Nina Petroni Haiat

Centro Universitário Lusíada (UNILUS)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8341-326X>

Estela Merlone de Toledo

Universidade para o Desenvolvimento do Estado do Pantanal (UNIDERP)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0222-9965>

Bruna Marinelli Rodrigues

Residência de Radioterapia pela Escola Paulista de Medicina (EPM), São Paulo, SP
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4952-7968>

Recebido em: 07/11/2025

Aprovado em: 21/11/2025

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é uma das neoplasias ginecológicas mais letais e representa um importante desafio de saúde pública global. A maioria das pacientes é diagnosticada em estágios avançados, quando a doença já ultrapassou os limites pélvicos e apresenta disseminação peritoneal. Apesar dos avanços na cirurgia citorrredutora e na quimioterapia baseada em platina, cerca de 70% das pacientes experimentam recidiva em poucos anos, evidenciando a necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas^[2,12]. Nas últimas décadas, o melhor entendimento da biologia tumoral e do microambiente imunológico do câncer de ovário despertou o interesse pelo uso da imunoterapia como alternativa ou complemento ao tratamento convencional.

A imunoterapia, definida como o conjunto de estratégias terapêuticas voltadas a estimular ou restaurar a resposta imune antitumoral, revolucionou o tratamento de diversos tumores sólidos, como melanoma e câncer de pulmão^[3,4]. No entanto, no câncer de ovário, sua eficácia ainda é limitada e inconsistente, refletindo a natureza “imunologicamente fria” desse tumor, caracterizado por baixa carga mutacional, expressão variável de PD-L1 e intensa presença de células imunossupressoras no microambiente tumoral^[7,12,14]. A interação entre o sistema imune e as células tumorais ovarianas é complexa, envolvendo me-

canismos de evasão imune, regulação negativa de moléculas coestimulatórias e secreção de citocinas inibitórias. Esses fatores dificultam a ativação efetiva de linfócitos T citotóxicos e reduzem o impacto de terapias imunostimuladoras isoladas.

Diante desse cenário, a pesquisa atual busca estratégias combinatórias que potencializem a resposta imune, revertam a imunossupressão tumoral e melhorem os desfechos clínicos das pacientes. Os principais enfoques incluem o uso de inibidores de checkpoint imune, vacinas terapêuticas, terapias celulares (como linfócitos infiltrantes de tumor e células CAR-T), vírus oncolíticos e agonistas de receptores de reconhecimento de padrão, além da combinação com agentes antiangiogênicos e inibidores de PARP^[3,4,9,14,16]. Ensaios recentes têm explorado a integração de biomarcadores preditivos, como mutações em BRCA, deficiência de recombinação homóloga (HRD) e assinaturas imunes específicas, com o objetivo de desenvolver uma abordagem personalizada, guiada pelo imunofenótipo tumoral [9]. Assim, a imunoterapia desponta como uma fronteira promissora e em constante evolução no manejo do câncer de ovário avançado.

MATERIAIS E METODOS

Esta revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de sintetizar as evidências científicas mais recentes sobre

o uso da imunoterapia no tratamento do câncer de ovário avançado. O delineamento seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), abrangendo estudos publicados entre 2016 e 2024, período em que a imunoterapia se consolidou como uma estratégia terapêutica investigacional relevante para tumores ginecológicos^[1–16]. Foram incluídos artigos de revisão sistemática, estudos originais, ensaios clínicos e análises bibliométricas que abordassem o emprego de agentes imunoterápicos, isolados ou combinados, em pacientes com câncer de ovário em estágio avançado ou recorrente.

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados eletrônicas reconhecidas, como PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e ScienceDirect, utilizando combinações de descritores controlados e termos livres: “ovarian cancer”, “advanced ovarian carcinoma”, “immunotherapy”, “checkpoint inhibitors”, “cancer vaccines”, “cell therapy” e “oncolytic virus”. Também foram considerados estudos identificados por meio de listas de referências e artigos citados nas publicações selecionadas. Não houve restrição de idioma, desde que o texto completo estivesse disponível. Foram excluídos estudos pré-clínicos sem relevância translacional direta, relatos de caso isolados e revisões narrativas sem metodologia estruturada^[2,4,12].

A seleção dos artigos ocorreu em

duas etapas. Na primeira, foram analisados os títulos e resumos, excluindo estudos duplicados ou não relacionados ao tema. Na segunda etapa, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram avaliados quanto aos critérios de inclusão. A extração de dados contemplou as seguintes variáveis: tipo de imunoterapia, fase e desenho do estudo, população avaliada, desfechos de eficácia e segurança, biomarcadores estudados e principais conclusões. As informações foram agrupadas em categorias temáticas — checkpoint inibidores, vacinas, terapias celulares, vírus oncolíticos, agonistas imunostimulantes e combinações terapêuticas — para análise qualitativa comparativa [3,4,7,14,15].

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de forma descritiva, considerando critérios de validade interna, representatividade da amostra, clareza dos desfechos e potencial viés de publicação. Dada a heterogeneidade dos delineamentos e a ausência de dados quantitativos comparáveis, não foi realizada metanálise estatística. Assim, os resultados são apresentados por meio de uma síntese narrativa, enfatizando tendências, avanços, limitações e perspectivas futuras do uso da imunoterapia no câncer de ovário avançado [5,8,9,13,14,16].

RESULTADOS

Panorama imunológico do câncer de ovário avançado (COA)

O câncer de ovário avançado é reconhecido como um tumor de imunogenicidade intermediária, apresentando características de microambiente tumoral predominantemente imunossupressoras. A presença de linfócitos T infiltrantes (TILs) está associada a melhor prognóstico, especialmente quando há predomínio de células CD8⁺ citotóxicas e um balanço favorável entre células efectoras e células T regulatórias (Tregs). Entretanto, a densidade e a funcionalidade desses linfócitos variam ampla-

mente entre os subtipos histológicos e entre pacientes [3,7,12,14].

O microambiente tumoral (TME) do COA é marcado por expressão inconsistente de PD-L1, secreção de citocinas imunossupressoras (como IL-10 e TGF- β), infiltração de células mieloides supressoras (MDSCs) e ativação de macrófagos M2, que inibem a atividade efetora das células T. A baixa carga mutacional tumoral (TMB) e a escassez de neoantígenos dificultam o reconhecimento imunológico do tumor, contribuindo para respostas fracas à imunoterapia em monoterapia [3,7,12,14].

Diante desse cenário, estudos recentes enfatizam a importância da caracterização imune detalhada do tumor e da ascite, incluindo perfis transcricômicos e proteômicos. Essa abordagem pode permitir a identificação de “imunofenótipos” distintos — inflamatório, excluído e desertificado —, capazes de guiar decisões terapêuticas individualizadas [9]. Essa personalização representa uma nova fronteira no tratamento do COA, permitindo selecionar pacientes mais responsivos a estratégias imunoterápicas específicas.

Inibidores de checkpoint imune (ICIs)

O uso isolado de inibidores de checkpoint imune, como nivolumabe, pembrolizumabe e atezolizumabe, demonstrou respostas clínicas modestas no COA. As taxas de resposta objetiva variam entre 8% e 15% em populações não selecionadas, com duração média inferior a 6 meses [2,12,15]. Embora uma minoria de pacientes apresente resposta duradoura, a ausência de biomarcadores preditivos robustos limita a aplicabilidade clínica ampla desses agentes.

A resistência à monoterapia parece decorrer de múltiplos mecanismos: baixa imunogenicidade tumoral, exclusão imune (ausência de linfócitos T no parênquima tumoral), exaustão de células T mediada por expressão elevada de TIM-3, LAG-3 e TIGIT, além da ativação de vias de escape imune dentro do mi-

croambiente [3,7,14]. Assim, o foco atual tem migrado para o desenvolvimento de combinações terapêuticas racionais que possam reverter essas barreiras biológicas.

O VEGF exerce papel duplo no COA: além de promover angiogênese, contribui para o recrutamento de Tregs e MDSCs, aumentando a imunossupressão. A associação de antiangiogênicos (como bevacizumabe) com ICIs visa normalizar o ambiente vascular e melhorar a penetração de linfócitos T. Ensaios clínicos de fase II e III mostraram aumento das taxas de resposta e maior controle de doença, especialmente em pacientes com microambiente inflamatório basal [3,4,10,14].

Em tumores com mutações BRCA1/2 ou deficiência de recombinação homóloga (HRD), os inibidores de PARP (p.ex., olaparibe, niraparibe) aumentam o acúmulo de DNA citosólico, ativando a via cGAS-STING e amplificando a resposta imune inata. A combinação de PARP com ICIs tem mostrado respostas superiores em pacientes HRD-positivas, com sinergismo biológico promissor [3,10,11,14,16]. Contudo, estudos também indicam heterogeneidade significativa, e a toxicidade hematológica cumulativa exige ajuste de dose e seleção rigorosa.

A morte celular imunogênica induzida por quimioterápicos (como paclitaxel e carboplatina) ou por radioterapia aumenta a liberação de antígenos tumorais e a exposição de calreticulina, favorecendo a ativação de células dendríticas. Apesar disso, a sobreposição de toxicidades e a ausência de benefícios consistentes em estudos de fase III limitam o uso rotineiro dessa combinação [4,10,14]. O benefício pode ser mais evidente em pacientes com carga tumoral intermediária e bom status funcional.

A combinação de anti-PD-1/PD-L1 com anti-CTLA-4 (como ipilimumabe) pode reverter múltiplos mecanismos de exaustão imunológica e aumentar a ativação de células T de memória. Ensaios precoces demonstram maior taxa

de resposta (20–30%), porém com incidência elevada de toxicidade grau ≥ 3 , principalmente colite e hepatite autoimune^[3,15]. Estudos em andamento buscam otimizar doses e cronogramas para equilibrar eficácia e segurança.

Proteção vacinal

As vacinas terapêuticas têm como objetivo estimular a resposta imune adaptativa antitumoral. Diferentes plataformas estão sendo exploradas, incluindo peptídeos sintéticos, vacinas de células dendríticas (DCs) e vacinas personalizadas baseadas em neoantígenos. Antígenos como NY-ESO-1, WT1, p53 e MUC16 são frequentemente utilizados devido à sua superexpressão no COA^[1,4,6].

Embora os ensaios clínicos tenham mostrado imunogenicidade robusta, com expansão de células T específicas e aumento de IFN- γ circulante, as respostas clínicas objetivas ainda são limitadas. O maior benefício parece ocorrer em pacientes com doença mínima residual ou em uso adjuvante após citorredução completa, sugerindo que o ambiente tumoral menos imunossupressor é determinante para o sucesso da estratégia [1,4]. Combinações com ICIs, agonistas STING/TLR e antiangiogênicos estão em fase de investigação para potencializar esses efeitos^[6].

Terapias celulares

A terapia com TILs envolve a expansão ex vivo de linfócitos obtidos do tumor e sua reinfusão após linfodepleção. Estudos piloto mostraram respostas duráveis em pacientes selecionadas, mas a variabilidade do infiltrado, o tempo de processamento e o custo são limitações práticas significativas. O suporte com IL-2 e o uso concomitante de ICIs têm potencial para aprimorar a eficácia^[3,4,7].

As terapias baseadas em células CAR-T e CAR-NK representam uma fronteira emergente. Alvos como MUC16 (CA-125), mesotelina, FR α e B7-H3 vêm sendo explorados em ensaios de fase I/II. Estratégias de “armamento” celular

(inserção de genes de citocinas, receptores de resistência a TGF- β) e administração intraperitoneal buscam contornar o microambiente hostil do COA^[3,6,7,11,16]. Apesar dos resultados iniciais encorajadores, o controle da toxicidade e a durabilidade da resposta permanecem desafios centrais.

Vírus oncolíticos e agonistas de pattern-recognition

Os vírus oncolíticos, como adenovírus, HSV e vaccínia, atuam pela destruição direta das células tumorais e pela indução de imunogenicidade secundária. Ensaios clínicos mostraram aumento da infiltração linfocitária e expressão de PD-L1 após tratamento, justificando o uso combinado com ICIs^[4,11,14].

Paralelamente, agonistas de TLR e STING ativam a imunidade inata e promovem liberação de citocinas inflamatórias (IFN tipo I), convertendo tumores “imunologicamente frios” em “quentes”. A combinação com ICIs ou vacinas tem se mostrado particularmente promissora, embora ainda faltem evidências robustas de fase III para o COA.

Biomarcadores e seleção de pacientes

A identificação de biomarcadores eficazes é fundamental para otimizar a resposta imunoterápica. A expressão isolada de PD-L1 é insuficiente, pois muitos tumores PD-L1-negativos também respondem parcialmente ao tratamento^[3,9,14,15]. Perfis compostos, que integram carga mutacional, assinaturas inflamatórias (IFN- γ , CXCL9/10), status BRCA/HRD e densidade de linfócitos CD8⁺ intratumorais, têm maior valor preditivo.

Estudos analisados propõem a criação de “imunofenótipos” tumorais, baseados na paisagem imune do tumor e da ascite, capazes de guiar a escolha terapêutica. Essa abordagem “imunofenótipo-guiada” está emergindo como um paradigma da imunoterapia de precisão^[9]. Análises bibliométricas confirmam essa mudança de foco — de ICIs

isolados para terapias personalizadas e multimodais^[5,13].

Toxicidade e manejo

Os eventos adversos imuno-mediados (irAEs), como dermatite, colite, hepatite e endocrinopatias, são as toxicidades mais comuns dos ICIs e devem ser prontamente reconhecidos e manejados com corticosteroides ou imunossupressores^[10,11,14,15]. As combinações com PARP ou antiangiogênicos adicionam riscos de mielossupressão, hipertensão e proteinúria.

A implementação de protocolos de vigilância precoce, educação multiprofissional e estratificação por risco é essencial, principalmente em pacientes que já receberam múltiplas linhas de tratamento. O manejo adequado da toxicidade é considerado determinante para a manutenção da adesão e a continuidade da imunoterapia.

Cenários clínicos e linhas de tratamento

A resposta à imunoterapia varia conforme o perfil de resistência à platina. Tumores platino-resistentes tendem a exibir microambiente mais imunossupressor, com alto teor de Tregs e baixa infiltração de linfócitos efetores. Nessas pacientes, a monoterapia é pouco eficaz, e os esforços atuais concentram-se em combinações regionais e intraperitoneais^[2,3,14,16].

A combinação de PARP \pm ICIs como manutenção em tumores HRD-positivos é uma das abordagens mais estudadas. Evidências sugerem prolongamento do intervalo livre de progressão e potencial sinergismo biológico, embora o impacto em sobrevida global ainda esteja em investigação^[3,10,14].

Subtipos como carcinoma de células claras e endometrióide apresentam maior instabilidade genômica e assinaturas inflamatórias, incluindo mutações em ARID1A e ativação da via PI3K/AKT, que podem torná-los mais suscetíveis à imunoterapia^[3,9,14]. Essa diferenciação molecular reforça a necessidade de

abordagens terapêuticas sob medida.

DISCUSSÃO

Os resultados desta evidenciam que, embora a imunoterapia represente um avanço conceitual relevante no tratamento do câncer de ovário avançado (COA), sua eficácia clínica ainda enfrenta limitações substanciais quando utilizada de forma isolada. A compreensão do microambiente tumoral, da biologia molecular e dos mecanismos de evasão imunológica é essencial para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes. O COA caracteriza-se por um microambiente predominantemente imunossupressor, marcado pela infiltração de células T regulatórias (Tregs), células mieloides supressoras (MDSCs) e expressão inconsistente de PD-L1, o que contribui para a resistência primária aos inibidores de checkpoint imune (ICIs) [3,7,12,14]. Essa heterogeneidade explica a resposta modesta observada em monoterapia, com taxas de resposta inferiores a 15% em populações não selecionadas [2,12,15].

A comparação entre diferentes modalidades imunoterápicas revela que o futuro do tratamento do COA depende da combinação racional entre terapias, visando reverter a exclusão imune e restaurar a atividade das células T. O uso combinado de ICIs e agentes antiangiogênicos, como o bevacizumabe, tem se destacado por normalizar o ambiente vascular e aumentar a infiltração linfocitária, mostrando taxas de resposta mais elevadas em subgrupos inflamatórios [3,4,10,14]. De forma semelhante, as combinações de ICIs com inibidores de PARP, especialmente em tumores com deficiência de recombinação homóloga (HRD) ou mutações em BRCA1/2, demonstram sinergismo biológico, potencializando a imunogenicidade tumoral por meio da ativação da via cGAS-STING [3,10,11,14,16]. No entanto, a heterogeneidade interindividual e o aumento da toxicidade hematológica limitam o

uso rotineiro dessas estratégias fora de ensaios clínicos.

Outro ponto relevante é a transição do foco de abordagens empíricas para terapias guiadas por biomarcadores. A simples expressão de PD-L1 não se mostrou suficiente para prever resposta, o que levou ao desenvolvimento de perfis compostos, integrando carga mutacional, assinaturas gênicas inflamatórias e status de reparo de DNA [3,9,14,15]. Essa tendência reflete uma mudança de paradigma rumo à “imunoterapia personalizada”, na qual o imunofenótipo tumoral e da ascite orienta a escolha terapêutica. Abordagens “imunofenótipo-guiadas”, recentemente propostas, oferecem uma base promissora para estratificar pacientes, permitindo selecionar aquelas mais propensas a responder à imunoterapia combinada [9].

Além dos ICIs, outras modalidades imunoterápicas emergem com resultados promissores. As vacinas terapêuticas, tanto baseadas em antígenos tumorais clássicos (NY-ESO-1, WT1, p53) quanto em neoantígenos personalizados, mostraram forte capacidade imunogênica, ainda que as respostas clínicas sejam modestas em doença avançada [1,4,6]. O cenário mais favorável para seu uso parece ser o de manutenção pós-cirurgia citorrredutora, quando a carga tumoral é mínima e a imunossupressão é menos intensa. Nesse contexto, a associação com ICIs e agonistas de STING/TLR pode aumentar a amplitude e a durabilidade da resposta imune [4,6,14].

As terapias celulares, especialmente as baseadas em linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) e células CAR-T, constituem outro eixo de desenvolvimento relevante. Ensaios iniciais com TILs demonstraram respostas duradouras em subgrupos específicos, mas o custo e a complexidade técnica limitam sua aplicabilidade clínica ampla [3,4,7]. No caso das CAR-T e CAR-NK, os desafios incluem a heterogeneidade antigênica e o risco de toxicidade on-target/off-tumor, o que tem levado ao desenvolvimento

de CARs de nova geração com vetores intraperitoneais e mecanismos de controle de segurança [6,11,16]. Essas terapias representam um horizonte promissor, especialmente em combinação com ICIs, que podem ampliar a persistência e a expansão das células modificadas.

Os vírus oncolíticos e os agonistas de padrões moleculares (TLR e STING) também se destacam como adjuvantes imunológicos capazes de converter tumores “frios” em “quentes”. Essas estratégias estimulam a liberação de citocinas inflamatórias, aumentam a apresentação de antígenos e promovem infiltração de linfócitos T, criando um ambiente mais favorável para o sucesso dos ICIs [4,11,14]. No entanto, ainda são necessárias evidências de fase III para confirmar o impacto clínico dessas abordagens no COA.

No tocante à segurança, a imunoterapia apresenta um perfil de toxicidade característico, marcado por eventos adversos imuno-mediados (irAEs), como dermatite, colite e endocrinopatias [10,11,14,15]. Quando identificados precocemente, esses eventos são geralmente reversíveis com o uso de corticosteroides e imunossupressores. No entanto, combinações terapêuticas, especialmente com antiangiogênicos e inibidores de PARP, podem amplificar o risco de mielossupressão e hipertensão, reforçando a importância de protocolos de manejo e acompanhamento multidisciplinar.

Do ponto de vista clínico, observa-se que os resultados da imunoterapia variam conforme o contexto terapêutico. Pacientes com recorrência platino-sensível podem apresentar melhor resposta imunológica, enquanto aquelas com doença platino-resistente exibem microambiente mais imunossupressor, o que limita a eficácia da monoterapia [2,3,14,16]. O uso da imunoterapia em terapia de manutenção, especialmente em pacientes com HRD positivo, surge como uma estratégia racional para prolongar o intervalo livre de progressão e

potencializar o efeito dos PARP inibidores^[3,10,14]. Além disso, subtipos histológicos específicos, como o carcinoma de células claras e o endometriode, demonstram maior potencial de resposta devido a mutações como ARID1A e à ativação de vias inflamatórias^[3,9,14].

Apesar dos avanços, persistem desafios significativos. A ausência de biomarcadores validados universalmente, a escassez de estudos fase III positivos e a heterogeneidade metodológica entre ensaios limitam a tradução dos resultados para a prática clínica^[7,10,12,15]. Muitos estudos apresentam amostras pequenas, critérios de inclusão heterogêneos e endpoints substitutos, o que dificulta a comparação direta entre intervenções. Ainda assim, observa-se uma evolução conceitual clara: de tentativas iniciais com ICIs isolados para plataformas integradas e multimodais, com foco na combinação de imunoterapia, agentes direcionados e quimioterapia^[8,9,14].

Em suma, a imunoterapia no câncer de ovário avançado encontra-se em um estágio de maturação científica e consolidação clínica. Embora os resultados atuais ainda não se traduzam em benefícios consistentes de sobrevida global, há indícios sólidos de que o caminho da combinação terapêutica e da personalização baseada em imunofenótipos

poderá transformar o paradigma de tratamento nos próximos anos. O desenvolvimento de ensaios clínicos adaptativos, o uso de ferramentas ômicas e a integração de biomarcadores compostos representam passos fundamentais rumo a uma medicina de precisão imunológica. Assim, o avanço da imunoterapia no COA não depende apenas da descoberta de novos agentes, mas sobretudo da compreensão profunda das interações entre tumor, sistema imune e microambiente tumoral — o verdadeiro eixo da oncologia moderna^[3,4,8–11,14–16].

CONCLUSÃO

A imunoterapia representa uma das fronteiras mais promissoras no tratamento do câncer de ovário avançado, oferecendo novas possibilidades para uma doença historicamente marcada por altas taxas de recidiva e resistência terapêutica. Apesar de resultados ainda limitados em monoterapia, as evidências disponíveis demonstram que estratégias combinatórias — integrando inibidores de checkpoint imune, agentes antiangiogênicos, inibidores de PARP, vacinas e terapias celulares — têm potencial para transformar o panorama terapêutico, especialmente quando guiadas por biomarcadores e imunofe-

nótipos tumorais específicos.

O avanço do campo depende da consolidação de uma abordagem verdadeiramente personalizada, capaz de reconhecer a heterogeneidade biológica e imunológica do câncer de ovário. Ensaios clínicos futuros devem priorizar a estratificação precisa das pacientes, o desenvolvimento de biomarcadores compostos e o uso racional de combinações terapêuticas, buscando maximizar eficácia e minimizar toxicidade. A integração entre imunologia, genômica e clínica oncológica é essencial para traduzir o potencial imunoterápico em ganhos concretos de sobrevida e qualidade de vida.

Em síntese, a imunoterapia no câncer de ovário avançado encontra-se em um ponto de transição entre a esperança e a consolidação. O desafio atual não é apenas expandir o arsenal terapêutico, mas compreender profundamente a biologia da doença e adaptar as intervenções ao perfil imune de cada paciente. A evolução desse campo aponta para uma nova era da oncologia de precisão, na qual a resposta imune será não apenas modulada, mas estrategicamente conduzida para alcançar resultados duradouros e transformadores.

Referências

1. Aalipour, S., Zoghi, S., Khalili, N., Hirbod-Mobarakeh, A., Emens, L. A., & Rezaei, N. (2016). Specific immunotherapy in ovarian cancer: A systematic review. *Immunotherapy*, 8(10), 1193–1204. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0045>
2. Siminiak, N., Czepczyński, R., Zaborowski, M. P., & Iżycki, D. (2022). Immunotherapy in ovarian cancer. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 70(1), 19. <https://doi.org/10.1007/s00005-022-00655-8>
3. Odunsi, K., et al. (2021). Immunotherapy in ovarian cancer: Thinking beyond PD-1/PD-L1. *Frontiers in Oncology*, 11, 795547. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.795547>
4. Zeng, Y., et al. (2020). Immunotherapy for ovarian cancer: Adjuvant, combination and multi-modal approaches. *Frontiers in Immunology*, 11, 577869. <https://doi.org/10.3389/fimm.2020.577869>

fimmu.2020.577869

5. Liang, R., Xu, J., et al. (2022). Evolution of immunotherapy for ovarian cancer from a bird's-eye perspective: A text-mining analysis of 20 years of research. *Frontiers in Oncology*, 12, 795129. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.795129>

6. Yang, M., Li, Z., et al. (2022). Efficacy evaluation of multi-immunotherapy in ovarian cancer: From bench to bedside. *Frontiers in Immunology*, 13, 1034903. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1034903>

7. Wei, S., & Zhang, C. (2023). Limitations and potential of immunotherapy in ovarian cancer. *Frontiers in Immunology*, 14, 1292166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1292166>

8. Pimenta, T. M., Souza, J. C., Martins, B. S., et al. (2024). Emerging strategies to overcome ovarian cancer: Advances in immunotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1490896. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1490896>

9. Ghisoni, E., Morotti, M., Sarivalasis, A., et al. (2024). Immunotherapy for ovarian cancer: Towards a tailored immunophenotype-based approach. *Nature Reviews Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00937-4>

10. Zhang, Y., Chen, X., & Liu, Y. (2024). Navigating immunotherapy for ovarian cancer: Current landscape and future directions. *Journal of Cancer Drug Resistance*, 7(3), 238–255. <https://doi.org/10.20517/jcdr.2024.38>

11. Wu, Q., Tang, L., et al. (2024). Promising new drugs and therapeutic approaches for treatment of ovarian cancer. *BMC Medicine*, 22, 256. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03826-w>

12. Li, M., & Zhou, J. (2020). Immunothera-

py in ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 31(9), 1141–1153. <https://doi.org/10.1016/jannonc.2020.06.020>

13. Chen, X., Wang, H., et al. (2023). Worldwide research trends on the immunotherapy of ovarian cancer: A bibliometric analysis. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 16, 2923–2939. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S526280>

14. Cheng, W., Ma, C., & Liu, J. (2024). Immunotherapy for ovarian cancer: New challenges and future perspectives. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 73(2), 567–582. <https://doi.org/10.1007/s00262-023-03457-1>

15. Singh, R., & Tewari, K. S. (2023). Checkpoint inhibitors and ovarian cancer: Current status and future promise. *Gynecologic Oncology Reports*, 47, 101217. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2023.101217>

16. Yamada, Y., Tanaka, H., et al. (2024). Advances in immunotherapeutic strategies for recurrent and advanced ovarian cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1764.