

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

Uso de Imunoterapia no Câncer de Ovário Avançado: Revisão Sistemática
Use of Immunotherapy in Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review

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 recurrente. **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

Universidad para el Desarrollo del Estado del Pantanal (UNIDERP)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9522-7376>

Giulia Candida Ribeiro Garnes

Universidad Estatal de Mato Grosso do Sul

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3723-2782>

Alexandre Mizutani Mori

Universidad del Oeste Paulista

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8234-0445>

Henrique Bettiol Coronado Barelli

Universidad del Oeste Paulista

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8254-0002>

Victoria Carolyn Silva Sena

Facultad Morgana Potrich – FAMP

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5582-1885>

Nina Petroni Haiat

Centro Universitario Lusiada (UNILUS)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8341-326X>

Estela Merlone de Toledo

Universidad para el Desarrollo del Estado del Pantanal (UNIDERP)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0222-9965>

Bruna Marinelli Rodrigues

Residencia de Radioterapia por la Escuela Paulista de Medicina (EPM), São Paulo, SP

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4952-7968>

Recibido em: 11/07/2025

Aprovado em: 11/21/2025

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es una de las neoplasias ginecológicas más letales y representa un importante desafío para la salud pública mundial. La mayoría de las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados, cuando la enfermedad ya ha superado los límites pélvicos y presenta diseminación peritoneal. A pesar de los avances en la cirugía citorréductora y la quimioterapia basada en platino, alrededor del 70 % de las pacientes experimentan una recidiva en pocos años, lo que pone de manifiesto la urgente necesidad de nuevos enfoques terapéuticos^[2,12]. En las últimas décadas, una mejor comprensión de la biología tumoral y del microambiente inmunológico del cáncer de ovario ha despertado el interés por el uso de la inmunoterapia como alternativa o complemento al tratamiento convencional.

La inmunoterapia, definida como el conjunto de estrategias terapéuticas destinadas a estimular o restaurar la respuesta inmunitaria antitumoral, ha revolucionado el tratamiento de diversos tumores sólidos, como el melanoma y el cáncer de pulmón^[3,4]. Sin embargo, en el cáncer de ovario, su eficacia sigue siendo limitada e inconsistente, lo que refleja la naturaleza «inmunológicamente fría» de este tumor, caracterizado por una baja carga mutacional, una expresión variable de PD-L1 y una intensa presencia de células inmunosupresoras en el microambiente tumoral^[7,12,14]. La

interacción entre el sistema inmunitario y las células tumorales ováricas es compleja e implica mecanismos de evasión inmunitaria, regulación negativa de moléculas coestimuladoras y secreción de citocinas inhibitorias. Estos factores dificultan la activación efectiva de los linfocitos T citotóxicos y reducen el impacto de las terapias inmunoestimuladoras aisladas.

Ante este escenario, la investigación actual busca estrategias combinadas que potencien la respuesta inmunitaria, reviertan la inmunosupresión tumoral y mejoren los resultados clínicos de las pacientes. Los principales enfoques incluyen el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario, vacunas terapéuticas, terapias celulares (como linfocitos infiltrantes de tumor y células CAR-T), virus oncolíticos y agonistas de receptores de reconocimiento de patrones, además de la combinación con agentes antiangiogénicos e inhibidores de PARP^[3,4,9,14,16]. En ensayos recientes se ha explorado la integración de biomarcadores predictivos, como mutaciones en BRCA, deficiencia de recombinación homóloga (HRD) y firmas inmunitarias específicas, con el objetivo de desarrollar un enfoque personalizado, guiado por el inmunofenotipo tumoral [9]. Así, la inmunoterapia se perfila como una frontera prometedora y en constante evolución en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática se llevó a cabo con el objetivo de sintetizar las pruebas científicas más recientes sobre el uso de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado. El diseño siguió las recomendaciones de los Elementos de información preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA), abarcando estudios publicados entre 2016 y 2024, período en el que la inmunoterapia se consolidó como una estrategia terapéutica investigativa relevante para los tumores ginecológicos^[11-16]. Se incluyeron artículos de revisión sistemática, estudios originales, ensayos clínicos y análisis bibliométricos que abordaban el uso de agentes inmunoterapéuticos, aislados o combinados, en pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado o recurrente.

La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos electrónicas reconocidas, como PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y ScienceDirect, utilizando combinaciones de descriptores controlados y términos libres: «cáncer de ovario», «carcinoma de ovario avanzado», «inmunoterapia», «inhibidores de puntos de control», «vacunas contra el cáncer», «terapia celular» y «virus oncolítico». También se tuvieron en cuenta los estudios identificados a través de listas de referencias y artículos citados en las publicaciones seleccionadas. No hubo restricciones de idioma, siempre que el texto completo

estuviera disponible. Se excluyeron los estudios preclínicos sin relevancia traslacional directa, los informes de casos aislados y las revisiones narrativas sin metodología estructurada [2,4,12].

La selección de los artículos se realizó en dos etapas. En la primera, se analizaron los títulos y resúmenes, excluyendo los estudios duplicados o no relacionados con el tema. En la segunda etapa, se evaluaron los textos completos de los artículos potencialmente elegibles en función de los criterios de inclusión. La extracción de datos contempló las siguientes variables: tipo de inmunoterapia, fase y diseño del estudio, población evaluada, resultados de eficacia y seguridad, biomarcadores estudiados y principales conclusiones. La información se agrupó en categorías temáticas —inhibidores de puntos de control, vacunas, terapias celulares, virus oncolíticos, agonistas inmunoestimulantes y combinaciones terapéuticas— para su análisis cualitativo comparativo [3,4,7,14,15].

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó de forma descriptiva, teniendo en cuenta criterios de validez interna, representatividad de la muestra, claridad de los resultados y posible sesgo de publicación. Dada la heterogeneidad de los diseños y la ausencia de datos cuantitativos comparables, no se realizó un metaanálisis estadístico. Por lo tanto, los resultados se presentan mediante una síntesis narrativa, haciendo hincapié en las tendencias, los avances, las limitaciones y las perspectivas futuras del uso de la inmunoterapia en el cáncer de ovario avanzado [5,8,9,13,14,16].

RESULTADOS

Panorama inmunológico del cáncer de ovario avanzado (COA)

El cáncer de ovario avanzado se reconoce como un tumor de inmunogenicidad intermedia, que presenta características de microambiente tumoral

predominantemente inmunosupresoras. La presencia de linfocitos T infiltrantes (TIL) se asocia con un mejor pronóstico, especialmente cuando hay un predominio de células CD8⁺ citotóxicas y un equilibrio favorable entre las células efectoras y las células T reguladoras (Treg). Sin embargo, la densidad y la funcionalidad de estos linfocitos varían ampliamente entre los subtipos histológicos y entre los pacientes [3,7,12,14].

El microambiente tumoral (TME) del COA se caracteriza por una expresión inconsistente de PD-L1, la secreción de citocinas inmunosupresoras (como IL-10 y TGF- β), la infiltración de células mieloides supresoras (MDSC) y la activación de macrófagos M2, que inhiben la actividad efectora de las células T. La baja carga mutacional tumoral (TMB) y la escasez de neoantígenos dificultan el reconocimiento inmunológico del tumor, lo que contribuye a respuestas débiles a la inmunoterapia en monoterapia [3,7,12,14].

Ante este escenario, estudios recientes enfatizan la importancia de la caracterización inmunológica detallada del tumor y la ascitis, incluyendo perfiles transcriptómicos y proteómicos. Este enfoque puede permitir la identificación de «inmunofenotipos» distintos —inflamatorio, excluido y desertificado— capaces de orientar las decisiones terapéuticas individualizadas [9]. Esta personalización representa una nueva frontera en el tratamiento del COA, ya que permite seleccionar a los pacientes que responden mejor a estrategias inmunoterapéuticas específicas.

Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI)

El uso aislado de inhibidores de puntos de control inmunitario, como nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab, ha demostrado respuestas clínicas modestas en el COA. Las tasas de respuesta objetiva varían entre el 8 % y el 15 % en poblaciones no seleccionadas, con una duración media inferior a 6 meses

[2,12,15]. Aunque una minoría de pacientes presenta una respuesta duradera, la ausencia de biomarcadores predictivos robustos limita la amplia aplicabilidad clínica de estos agentes.

La resistencia a la monoterapia parece deberse a múltiples mecanismos: baja inmunogenicidad tumoral, exclusión inmunitaria (ausencia de linfocitos T en el parénquima tumoral), agotamiento de las células T mediado por la expresión elevada de TIM-3, LAG-3 y TIGIT, además de la activación de vías de escape inmunitario dentro del microambiente [3,7,14]. Por lo tanto, el enfoque actual se ha desplazado hacia el desarrollo de combinaciones terapéuticas racionales que puedan revertir estas barreras biológicas.

El VEGF desempeña un doble papel en el COA: además de promover la angiogénesis, contribuye al reclutamiento de Tregs y MDSCs, aumentando la inmunosupresión. La asociación de antiangiogénicos (como bevacizumab) con ICIs tiene como objetivo normalizar el entorno vascular y mejorar la penetración de los linfocitos T. Los ensayos clínicos de fase II y III han demostrado un aumento de las tasas de respuesta y un mayor control de la enfermedad, especialmente en pacientes con un microambiente inflamatorio basal [3,4,10,14].

En tumores con mutaciones BRCA1/2 o deficiencia de recombinación homóloga (HRD), los inhibidores de PARP (por ejemplo, olaparibe, niraparibe) aumentan la acumulación de ADN citosólico, activando la vía cGAS-STING y amplificando la respuesta inmunitaria innata. La combinación de PARP con ICIs ha mostrado respuestas superiores en pacientes HRD positivos, con un sinergismo biológico prometedor [3,10,11,14,16]. Sin embargo, los estudios también indican una heterogeneidad significativa, y la toxicidad hematológica acumulativa requiere un ajuste de la dosis y una selección rigurosa.

La muerte celular inmunogénica inducida por quimioterapéuticos (como

paclitaxel y carboplatino) o por radioterapia aumenta la liberación de antígenos tumorales y la exposición de calreticulina, lo que favorece la activación de las células dendríticas. A pesar de ello, la superposición de toxicidades y la ausencia de beneficios consistentes en los estudios de fase III limitan el uso rutinario de esta combinación^[4,10,14]. El beneficio puede ser más evidente en pacientes con carga tumoral intermedia y buen estado funcional.

La combinación de anti-PD-1/PD-L1 con anti-CTLA-4 (como ipilimumab) puede revertir múltiples mecanismos de agotamiento inmunológico y aumentar la activación de las células T de memoria. Los ensayos iniciales muestran una mayor tasa de respuesta (20-30 %), pero con una alta incidencia de toxicidad de grado ≥ 3 , principalmente colitis y hepatitis autoinmune^[3,15]. Los estudios en curso buscan optimizar las dosis y los calendarios para equilibrar la eficacia y la seguridad.

Protección vacunal

Las vacunas terapéuticas tienen como objetivo estimular la respuesta inmunitaria adaptativa antitumoral. Se están explorando diferentes plataformas, entre ellas péptidos sintéticos, vacunas de células dendríticas (CD) y vacunas personalizadas basadas en neoantígenos. Antígenos como NY-ESO-1, WT1, p53 y MUC16 se utilizan con frecuencia debido a su sobreexpresión en el COA^[1,4,6].

Aunque los ensayos clínicos han demostrado una inmunogenicidad sólida, con expansión de células T específicas y aumento del IFN- γ circulante, las respuestas clínicas objetivas siguen siendo limitadas. El mayor beneficio parece darse en pacientes con enfermedad residual mínima o en uso adyuvante tras una citorreducción completa, lo que sugiere que un entorno tumoral menos inmunosupresor es determinante para el éxito de la estrategia^[1,4]. Se están investigando combinaciones con ICIs, ago-

nistas STING/TLR y antiangiogénicos para potenciar estos efectos^[6].

Terapias celulares

La terapia con TIL implica la expansión ex vivo de linfocitos obtenidos del tumor y su reinfusión tras la linfodepleción. Los estudios piloto han mostrado respuestas duraderas en pacientes seleccionadas, pero la variabilidad del infiltrado, el tiempo de procesamiento y el coste son limitaciones prácticas significativas. El apoyo con IL-2 y el uso concomitante de ICIs tienen el potencial de mejorar la eficacia^[3,4,7].

Las terapias basadas en células CAR-T y CAR-NK representan una frontera emergente. Se están explorando dianas como MUC16 (CA-125), mesotelina, FR α y B7-H3 en ensayos de fase I/II. Las estrategias de «armamento» celular (inserción de genes de citocinas, receptores de resistencia al TGF- β) y la administración intraperitoneal buscan sortear el microambiente hostil del COA^[3,6,7,11,16]. A pesar de los resultados iniciales alentadores, el control de la toxicidad y la durabilidad de la respuesta siguen siendo retos fundamentales.

Virus oncolíticos y agonistas del reconocimiento de patrones

Los virus oncolíticos, como el adenovirus, el VHS y el vaccinia, actúan mediante la destrucción directa de las células tumorales y la inducción de inmunogenicidad secundaria. Los ensayos clínicos han demostrado un aumento de la infiltración linfocitaria y la expresión de PD-L1 tras el tratamiento, lo que justifica su uso combinado con ICIs^[4,11,14].

Paralelamente, los agonistas de TLR y STING activan la inmunidad innata y promueven la liberación de citocinas inflamatorias (IFN tipo I), convirtiendo los tumores «inmunológicamente fríos» en «calientes». La combinación con ICIs o vacunas se ha mostrado particularmente prometedora, aunque aún faltan pruebas sólidas de fase III para la COA.

Biomarcadores y selección de pacientes

La identificación de biomarcadores eficaces es fundamental para optimizar la respuesta inmunoterapéutica. La expresión aislada de PD-L1 es insuficiente, ya que muchos tumores PD-L1 negativos también responden parcialmente al tratamiento^[3,9,14,15]. Los perfiles compuestos, que integran la carga mutacional, las firmas inflamatorias (IFN- γ , CXCL9/10), el estado BRCA/HRD y la densidad de linfocitos CD8 $^+$ intratumorales, tienen un mayor valor predictivo.

Los estudios analizados proponen la creación de «inmunofenotipos» tumorales, basados en el panorama inmunitario del tumor y la ascitis, capaces de orientar la elección terapéutica. Este enfoque «guiado por inmunofenotipos» está emergiendo como un paradigma de la inmunoterapia de precisión^[9]. Los análisis bibliométricos confirman este cambio de enfoque, de los ICIs aislados a las terapias personalizadas y multimodales^[5,13].

Toxicidad y manejo

Los eventos adversos inmunomediados (irAE), como dermatitis, colitis, hepatitis y endocrinopatías, son las toxicidades más comunes de los ICIs y deben reconocerse rápidamente y tratarse con corticosteroides o inmunosupresores^[10,11,14,15]. Las combinaciones con PARP o antiangiogénicos añaden riesgos de mielosupresión, hipertensión y proteinuria.

La implementación de protocolos de vigilancia temprana, educación multiprofesional y estratificación por riesgo es esencial, especialmente en pacientes que ya han recibido múltiples líneas de tratamiento. El manejo adecuado de la toxicidad se considera determinante para mantener la adherencia y la continuidad de la inmunoterapia.

Escenarios clínicos y líneas de tratamiento

La respuesta a la inmunoterapia varía según el perfil de resistencia al platino. Los tumores resistentes al platino tienden a presentar un microambiente más inmunosupresor, con un alto contenido de Tregs y una baja infiltración de linfocitos efectores. En estas pacientes, la monoterapia es poco eficaz, y los esfuerzos actuales se centran en combinaciones regionales e intraperitoneales [2,3,14,16].

La combinación de PARP ± ICIs como mantenimiento en tumores HRD positivos es uno de los enfoques más estudiados. Las pruebas sugieren una prolongación del intervalo libre de progresión y un potencial sinergismo biológico, aunque el impacto en la supervivencia global aún se está investigando [3,10,14].

Los subtipos como el carcinoma de células claras y el endometriode presentan una mayor inestabilidad genómica y firmas inflamatorias, incluidas mutaciones en ARID1A y la activación de la vía PI3K/AKT, lo que puede hacerlos más susceptibles a la inmunoterapia [3,9,14]. Esta diferenciación molecular refuerza la necesidad de enfoques terapéuticos personalizados.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio evidencian que, aunque la inmunoterapia representa un avance conceptual relevante en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado (COA), su eficacia clínica aún enfrenta limitaciones sustanciales cuando se utiliza de forma aislada. La comprensión del microambiente tumoral, la biología molecular y los mecanismos de evasión inmunológica es esencial para el desarrollo de estrategias más eficaces. El COA se caracteriza por un microambiente predominantemente inmunosupresor, marcado por la infiltración de células T reguladoras (Tregs), células mieloides supresoras (MDSCs) y la expresión inconsistente de PD-L1, lo que contribuye a la resistencia primaria

a los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs) [3,7,12,14]. Esta heterogeneidad explica la respuesta modesta observada en monoterapia, con tasas de respuesta inferiores al 15 % en poblaciones no seleccionadas [2,12,15].

La comparación entre diferentes modalidades de inmunoterapia revela que el futuro del tratamiento del COA depende de la combinación racional de terapias, con el objetivo de revertir la exclusión inmunitaria y restaurar la actividad de las células T. El uso combinado de ICIs y agentes antiangiogénicos, como el bevacizumab, se ha destacado por normalizar el entorno vascular y aumentar la infiltración linfocitaria, mostrando tasas de respuesta más altas en subgrupos inflamatorios [3,4,10,14]. De manera similar, las combinaciones de ICIs con inhibidores de PARP, especialmente en tumores con deficiencia de recombinación homóloga (HRD) o mutaciones en BRCA1/2, demuestran sinergia biológica, potenciando la inmunogenicidad tumoral mediante la activación de la vía cGAS-STING [3,10,11,14,16]. Sin embargo, la heterogeneidad interindividual y el aumento de la toxicidad hematológica limitan el uso rutinario de estas estrategias fuera de los ensayos clínicos.

Otro punto relevante es la transición del enfoque de las estrategias empíricas a las terapias guiadas por biomarcadores. La simple expresión de PD-L1 no ha demostrado ser suficiente para predecir la respuesta, lo que ha llevado al desarrollo de perfiles compuestos, integrando la carga mutacional, las firmas genéticas inflamatorias y el estado de reparación del ADN [3,9,14,15]. Esta tendencia refleja un cambio de paradigma hacia la «inmunoterapia personalizada», en la que el inmunofenotipo tumoral y de la ascitis orienta la elección terapéutica. Los enfoques «guiados por el inmunofenotipo», recientemente propuestos, ofrecen una base prometedora para estratificar a los pacientes, lo que permite seleccionar a los más propensos a responder a la inmunoterapia

combinada^[9].

Además de los ICIs, otras modalidades inmunoterapéuticas están surgiendo con resultados prometedores. Las vacunas terapéuticas, tanto las basadas en antígenos tumorales clásicos (NY-ESO-1, WT1, p53) como en neoantígenos personalizados, han demostrado una fuerte capacidad inmunogénica, aunque las respuestas clínicas son modestas en la enfermedad avanzada [1,4,6]. El escenario más favorable para su uso parece ser el mantenimiento tras la cirugía citoreductora, cuando la carga tumoral es mínima y la inmunosupresión es menos intensa. En este contexto, la asociación con ICIs y agonistas de STING/TLR puede aumentar la amplitud y la durabilidad de la respuesta inmunitaria [4,6,14].

Las terapias celulares, especialmente las basadas en linfocitos infiltrantes tumorales (TIL) y células CAR-T, constituyen otro eje de desarrollo relevante. Los ensayos iniciales con TIL han demostrado respuestas duraderas en subgrupos específicos, pero el coste y la complejidad técnica limitan su amplia aplicabilidad clínica [3,4,7]. En el caso de las CAR-T y CAR-NK, los retos incluyen la heterogeneidad antigénica y el riesgo de toxicidad on-target/off-tumor, lo que ha llevado al desarrollo de CAR de nueva generación con vectores intraperitoneales y mecanismos de control de seguridad [6,11,16]. Estas terapias representan un horizonte prometedor, especialmente en combinación con ICIs, que pueden ampliar la persistencia y la expansión de las células modificadas.

Los virus oncolíticos y los agonistas de patrones moleculares (TLR y STING) también destacan como adyuvantes inmunológicos capaces de convertir los tumores «fríos» en «calientes». Estas estrategias estimulan la liberación de citocinas inflamatorias, aumentan la presentación de antígenos y promueven la infiltración de linfocitos T, creando un entorno más favorable para el éxito de los ICIs [4,11,14]. Sin embargo, aún se

necesitan pruebas de fase III para confirmar el impacto clínico de estos enfoques en el COA.

En cuanto a la seguridad, la inmunoterapia presenta un perfil de toxicidad característico, marcado por eventos adversos inmunomediados (irAE), como dermatitis, colitis y endocrinopatías [10,11,14,15]. Cuando se identifican de forma precoz, estos eventos suelen ser reversibles con el uso de corticosteroides e inmunosupresores. Sin embargo, las combinaciones terapéuticas, especialmente con antiangiogénicos e inhibidores de PARP, pueden amplificar el riesgo de mielosupresión e hipertensión, lo que refuerza la importancia de los protocolos de manejo y seguimiento multidisciplinario.

Desde el punto de vista clínico, se observa que los resultados de la inmunoterapia varían según el contexto terapéutico. Las pacientes con recidiva sensible al platino pueden presentar una mejor respuesta inmunológica, mientras que aquellas con enfermedad resistente al platino muestran un microambiente más inmunosupresor, lo que limita la eficacia de la monoterapia [2,3,14,16]. El uso de la inmunoterapia en la terapia de mantenimiento, especialmente en pacientes con HRD positivo, surge como una estrategia racional para prolongar el intervalo libre de progresión y potenciar el efecto de los inhibidores de PARP [3,10,14]. Además, subtipos histológicos específicos, como el carcinoma de células claras y el endometrioide, muestran un mayor potencial de respuesta debido a mutaciones como ARID1A y a la activación de vías inflamatorias [3,9,14].

A pesar de los avances, persisten retos importantes. La ausencia de biomarcadores universalmente validados, la escasez de estudios de fase III positivos y la heterogeneidad metodológica entre los ensayos limitan la traslación de los resultados a la práctica clínica [7,10,12,15]. Muchos estudios presentan muestras pequeñas, criterios de inclusión heterogéneos y criterios de valoración susti-

tutivos, lo que dificulta la comparación directa entre intervenciones. Aun así, se observa una clara evolución conceptual: desde los intentos iniciales con ICIs aislados hasta plataformas integradas y multimodales, centradas en la combinación de inmunoterapia, agentes dirigidos y quimioterapia [8,9,14].

En resumen, la inmunoterapia en el cáncer de ovario avanzado se encuentra en una etapa de maduración científica y consolidación clínica. Aunque los resultados actuales aún no se traducen en beneficios consistentes en la supervivencia global, hay indicios sólidos de que el camino de la combinación terapéutica y la personalización basada en inmunofenotipos podría transformar el paradigma del tratamiento en los próximos años. El desarrollo de ensayos clínicos adaptativos, el uso de herramientas ómicas y la integración de biomarcadores compuestos representan pasos fundamentales hacia una medicina de precisión inmunológica. Por lo tanto, el avance de la inmunoterapia en el COA no solo depende del descubrimiento de nuevos agentes, sino sobre todo de la comprensión profunda de las interacciones entre el tumor, el sistema inmunitario y el microambiente tumoral, el verdadero eje de la oncología moderna [3,4,8-11,14-16].

CONCLUSIÓN

La inmunoterapia representa una de las fronteras más prometedoras en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado, ya que ofrece nuevas posibilidades para una enfermedad históricamente marcada por altas tasas de recidiva y resistencia terapéutica. A pesar de los resultados aún limitados en monoterapia, las pruebas disponibles demuestran que las estrategias combinadas —que integran inhibidores de puntos de control inmunitario, agentes antiangiogénicos, inhibidores de PARP, vacunas y terapias celulares— tienen el potencial de transformar el panorama terapéutico,

especialmente cuando se guían por biomarcadores e inmunofenotipos tumorales específicos.

El avance en este campo depende de la consolidación de un enfoque verdaderamente personalizado, capaz de reconocer la heterogeneidad biológica e inmunológica del cáncer de ovario. Los ensayos clínicos futuros deben dar prioridad a la estratificación precisa de las pacientes, el desarrollo de biomarcadores compuestos y el uso racional de combinaciones terapéuticas, con el fin de maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad. La integración entre la inmunología, la genómica y la oncología clínica es esencial para traducir el potencial inmunoterapéutico en ganancias concretas de supervivencia y calidad de vida.

En resumen, la inmunoterapia en el cáncer de ovario avanzado se encuentra en un punto de transición entre la esperanza y la consolidación. El reto actual no es solo ampliar el arsenal terapéutico, sino comprender en profundidad la biología de la enfermedad y adaptar las intervenciones al perfil inmunológico de cada paciente. La evolución de este campo apunta a una nueva era de oncología de precisión, en la que la respuesta inmunitaria no solo se modulará, sino que se dirigirá estratégicamente para lograr resultados duraderos y transformadores.

Referencias

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., & Izycki, 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/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). Immunotherapy in ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 31(9), 1141–1153. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.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.