



C A P Í T U L O 9

ESTRATÉGIAS PARA A REDUÇÃO DA RECORRÊNCIA DE CÂNCER DE OVÁRIO EM PACIENTES DE ALTO RISCO: UMA ANÁLISE MULTIMODAL

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.632132504119>

Ruy Sergio Sampaio Rezende de Oliveira
Andrey Modesto Velasquez Lins
Paula Bavaresco Carvalho
Gabriel Henrique Nesso Jana
Letycia Rodrigues Maione

RESUMO: O câncer de ovário é uma condição frequentemente associada a alta taxa de recorrência, especialmente em pacientes de alto risco. A presente análise multimodal visa avaliar estratégias terapêuticas para a redução da recorrência dessa neoplasia, com foco nas abordagens mais recentes e eficazes. Foram revisadas intervenções incluindo quimioterapia de manutenção, inibidores de PARP, imuno terapia, terapias direcionadas e intervenções cirúrgicas. A quimioterapia de manutenção demonstrou benefícios significativos na extensão da sobrevida livre de doença, embora sua eficácia seja influenciada pela resposta inicial e características moleculares do tumor. Inibidores de PARP, como olaparib e niraparib, mostraram-se eficazes especialmente em pacientes com mutações BRCA, oferecendo uma redução notável na taxa de recidiva. A imunoterapia e as terapias direcionadas apresentaram resultados variados, com a necessidade de maior pesquisa para determinar a eficácia em subgrupos específicos. Intervenções cirúrgicas, particularmente a citorredução completa, continuam a ser fundamentais no tratamento multimodal, melhorando significativamente os resultados quando combinadas com terapias adjuvantes. A integração dessas estratégias, ajustadas às características individuais dos pacientes, é crucial para otimizar o tratamento e prevenir a recorrência do câncer de ovário. Futuras pesquisas devem focar na personalização dos tratamentos e na avaliação de novas combinações terapêuticas para melhorar os desfechos clínicos.

PALAVRAS -CHAVE : Câncer de ovário . Inibidores de PARP . Quimioterapia de manutenção.

STRATEGIES FOR REDUCING OVARIAN CANCER RECURRENCE IN HIGH - RISK PATIENTS: A MULTIMODAL ANALYSIS

ABSTRACT: Ovarian cancer is a condition frequently associated with a high recurrence rate, especially in high -risk patients. This multimodal analysis aims to evaluate therapeutic strategies to reduce the recurrence of this neoplasm, focusing on the most recent and effective approaches. Interventions including maintenance chemotherapy, PARP inhibitors, immunotherapy, targeted therapies and surgical interventions were reviewed. Maintenance chemotherapy has shown significant benefits in extending disease -free survival, although its efficacy is influenced by the initial response and molecular characteristics of the tumor. PARP inhibitors, such as olaparib and niraparib, have shown efficacy especially in patients with BRCA mutations, offering a notable reduction in the recurrence rate. Immunotherapy and targeted therapies have shown mixed results, with further research needed to determine efficacy in specific subgroups. Surgical interventions, particularly complete debulking, remain fundamental in multimodal treatment, significantly improving outcomes when combined with adjuvant therapies. The integration of these strategies, adjusted to individual patient characteristics, is crucial to optimize treatment and prevent ovarian cancer recurrence. Future research should focus on personalizing treatments and evaluating new therapeutic combinations to improve clinical outcomes.

KEYWORDS: Ovarian cancer . PARP inhibitors . Maintenance chemotherapy.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é uma das neoplasias ginecológicas mais letais, frequentemente diagnosticada em estágios avançados, o que contribui para sua alta taxa de recorrência e mortalidade. Em pacientes de alto risco, como aquelas com histórico familiar de câncer de ovário, mutações genéticas conhecidas, como BRCA1 e BRCA2, ou com síndrome de Lynch, a gestão da doença se torna ainda mais complexa. Esses pacientes requerem estratégias preventivas e terapêuticas intensivas para reduzir a probabilidade de recorrência e melhorar a sobrevida a longo prazo.

A recorrência do câncer de ovário é particularmente desafiadora, dado que a maioria dos casos são resistentes ao tratamento padrão na recidiva, com opções limitadas para manejo eficaz. A quimioterapia de platina, apesar de ser a base do tratamento inicial, muitas vezes se torna menos eficaz após o reaparecimento da doença. Além disso, a resistência ao tratamento e os efeitos adversos associados impactam negativamente a qualidade de vida das pacientes. Portanto, há uma necessidade crítica de desenvolver e implementar estratégias multimodais que

integrem terapias sistêmicas avançadas, intervenções cirúrgicas, e monitoramento intensivo para controlar a progressão e prevenir a recidiva do câncer de ovário em populações de alto risco.

Nos últimos anos, avanços significativos na compreensão da biologia molecular do câncer de ovário abriram novas perspectivas para estratégias terapêuticas direcionadas. Inibidores de PARP, imunoterapia, e terapias antiangiogênicas são algumas das abordagens que têm mostrado promessas em ensaios clínicos, especialmente quando combinadas com tratamentos padrão. Estas terapias emergentes, aliadas à cirurgia de citorredução agressiva e à vigilância pós-tratamento, podem oferecer novas esperanças para a redução da recorrência, mesmo em pacientes com características de alto risco.

A personalização do tratamento, com base nas características moleculares do tumor e no perfil genético da paciente, está se tornando uma prática cada vez mais importante. Essa abordagem permite a seleção de terapias mais eficazes e a minimização dos efeitos colaterais, melhorando tanto os resultados clínicos quanto a qualidade de vida das pacientes. Além disso, estratégias de prevenção secundária, como a vigilância intensiva com biomarcadores e imagem, podem ajudar na detecção precoce da recorrência, possivelmente ilitando intervenções mais eficazes.

O objetivo deste estudo é analisar as estratégias multimodais mais eficazes para a redução da recorrência do câncer de ovário em pacientes de alto risco. Serão avaliadas as intervenções terapêuticas atuais, incluindo a quimioterapia de manutenção, inibidores de PARP, imunoterapia, terapias direcionadas, e intervenções cirúrgicas, além de explorar o papel da vigilância intensiva na detecção precoce da recidiva. A análise visa identificar abordagens integradas que possam melhorar a sobrevida livre de doença e a qualidade de vida dessas pacientes, contribuindo para a formulação de diretrizes clínicas mais eficazes.

METODOLOGIA

Esta revisão integrativa seguiu uma abordagem sistemática para identificar e sintetizar as evidências disponíveis sobre as estratégias para a redução da recorrência do câncer de ovário em pacientes de alto risco. O processo metodológico compreendeu as seguintes etapas: formulação da questão de pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão, seleção das bases de dados, busca e seleção dos estudos, avaliação da qualidade dos estudos incluídos, e síntese dos dados.

A questão norteadora desta revisão foi: "Quais são as estratégias multimodais mais eficazes para reduzir a recorrência do câncer de ovário em pacientes de alto risco?"

Essa questão orientou todo o processo de busca e seleção dos estudos. Foram incluídos estudos que abordaram intervenções terapêuticas destinadas a reduzir a recorrência do câncer de ovário em pacientes com fatores de risco elevados, como mutações genéticas (BRCA1, BRCA2), histórico familiar de câncer de ovário, e outras condições predisponentes. Estudos publicados nos últimos dez anos (2014 -2024), em inglês e português, em periódicos revisados por pares, foram considerados. Ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises, e estudos de coorte foram incluídos. Estudos com amostras pequenas, relatos de casos, cartas ao editor, e estudos que não abordavam diretamente o tema foram excluídos.

As bases de dados utilizadas para a busca dos estudos foram PubMed, Scopus, Web of Science, e Cochrane Library. A busca foi realizada utilizando-se termos controlados (MeSH) e palavras-chave relacionadas ao tema, tais como “ovarian cancer recurrence”, “high-risk patients”, “multimodal strategies”, “PARP inhibitors”, “immunotherapy”, e “chemotherapy maintenance”. A combinação dos termos foi ajustada conforme as especificidades de cada base de dados.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, os títulos e resumos foram revisados para eliminar os estudos que não atendiam aos critérios de inclusão. Na segunda etapa, os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis foram avaliados. Dois revisores independentes realizaram a seleção, e em casos de discordância, um terceiro revisor foi consultado para alcançar consenso.

A síntese dos dados foi realizada de forma narrativa, categorizando as intervenções em diferentes modalidades terapêuticas (quimioterapia, inibidores de PARP, imunoterapia, terapias direcionadas, e estratégias cirúrgicas). Além disso, foi realizada uma análise comparativa dos resultados obtidos entre as diferentes estratégias, com ênfase na sobrevida livre de doença e na qualidade de vida das pacientes. As principais lacunas de conhecimento e as recomendações para futuras pesquisas também foram destacadas.

RESULTADOS

A revisão integrativa abordou diversas estratégias multimodais para a redução da recorrência do câncer de ovário em pacientes de alto risco, com foco nas intervenções terapêuticas e no impacto na sobrevida livre de doença. Foram incluídos estudos que atenderam aos critérios de inclusão, englobando ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos de coorte.

A análise revelou que a quimioterapia de manutenção, especialmente com agentes como o paclitaxel e carboplatina, tem um impacto positivo na prolongação da sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de ovário de alto risco. Estudos demonstraram que a quimioterapia de manutenção é eficaz na redução da

recorrência, com uma melhoria significativa na sobrevida livre de doença comparada com o tratamento padrão. No entanto, o benefício varia conforme o perfil genético do tumor e a resposta inicial ao tratamento.

A inclusão de inibidores de PARP, como olaparib, niraparib e rucaparib, mostrou-se promissora na redução da recorrência do câncer de ovário, especialmente em pacientes com mutações BRCA1/2. Esses agentes demonstraram uma redução significativa no risco de recidiva e uma melhora na sobrevida livre de doença em comparação com a terapia padrão. Estudos recentes indicam que a terapia de manutenção com inibidores de PARP pode oferecer benefícios consideráveis, mesmo em pacientes com resposta parcial ao tratamento inicial.

A imunoterapia, incluindo inibidores de checkpoint como pembrolizumab e nivolumab, revelou efeitos variados. Enquanto alguns estudos mostraram uma resposta positiva em subgrupos específicos de pacientes, como aqueles com alta carga mutacional ou expressão de PD-L1, a eficácia global ainda é limitada e requer mais pesquisas. As respostas duradouras e a tolerância da imunoterapia são áreas de interesse crescente para o futuro tratamento do câncer de ovário.

A utilização de terapias direcionadas, como inibidores de angiogênese (bevacizumab) e agentes anti-HER2, apresentou resultados mistos. Embora alguns estudos tenham relatado melhorias na sobrevida livre de doença e na resposta ao tratamento, a eficácia dessas terapias pode ser influenciada por características específicas do tumor e da paciente. O papel das terapias direcionadas em combinação com outras abordagens multimodais continua sendo uma área ativa de investigação.

A cirurgia de citorredução completa, combinada com terapia adjuvante, continua a ser uma abordagem crucial para pacientes com câncer de ovário de alto risco. Estudos mostraram que a citorredução agressiva pode melhorar a sobrevida e reduzir a taxa de recorrência, especialmente quando realizada por equipes experientes e em combinação com terapias sistêmicas avançadas. A eficácia da cirurgia pode ser otimizada por estratégias de monitoramento intensivo e intervenção precoce na recidiva.

DISCUSSÃO

A análise das estratégias para a redução da recorrência do câncer de ovário em pacientes de alto risco revelou uma diversidade de abordagens multimodais, cada uma com seus próprios benefícios e limitações. A quimioterapia de manutenção com paclitaxel e carboplatina demonstrou uma redução significativa na taxa de recorrência em comparação com o tratamento inicial. Esses resultados corroboram a eficácia dessa abordagem na prolongação da sobrevida livre de doença. No entanto, a eficácia da quimioterapia de manutenção pode ser limitada em pacientes com

resistência ao tratamento inicial ou que apresentam perfis moleculares e específicos do tumor. A personalização do tratamento com base na resposta ao tratamento inicial e nas características genéticas do tumor pode melhorar os resultados. A inclusão de novos agentes e esquemas de tratamento continua a ser uma área promissora para a otimização da terapia.

Os inibidores de PARP, como olaparib, niraparib e rucaparib, mostraram-se altamente eficazes na redução da recorrência em pacientes com mutações BRCA1/2, oferecendo uma significativa melhora na sobrevida livre de doença. Esses resultados reforçam o papel cítico dos inibidores de PARP na gestão do câncer de ovário de alto risco e indicam a necessidade de testes genéticos abrangentes para identificar pacientes que se beneficiariam mais dessa abordagem. Apesar dos resultados positivos, a resistência adquirida e os efeitos adversos a longo prazo continuam sendo desafios importantes que necessitam de monitoramento e pesquisa contínuos.

A imunoterapia apresentou um perfil de eficácia variado, com respostas melhores em subgrupos específicos de pacientes, como aqueles com alta carga mutacional ou expressão positiva de PD-L1. Isso sugere que a imunoterapia pode ter um papel na terapia do câncer de ovário, mas ainda não alcançou um impacto uniforme na população geral. A identificação de biomarcadores preditivos para a resposta à imunoterapia e o desenvolvimento de estratégias de combinação com outras modalidades terapêuticas são necessários para melhorar os resultados. As terapias direcionadas, como os inibidores de angiogênese e agentes anti-HER2, têm mostrado benefícios variáveis. Embora alguns estudos indiquem melhorias na resposta ao tratamento, a eficácia das terapias direcionadas é muitas vezes dependente do perfil molecular do tumor e da presença de determinadas alterações genéticas. A integração de terapias direcionadas com outras abordagens, como quimioterapia e inibidores de PARP, pode oferecer uma estratégia mais robusta para o manejo do câncer de ovário de alto risco.

A cirurgia de citorredução completa continua a ser uma intervenção fundamental, mostrando que a abordagem agressiva na remoção do tumor primário pode melhorar os resultados em combinação com terapia adjuvante. A eficácia da cirurgia é potencializada por estratégias de monitoramento intensivo e intervenções precoces na recidiva. A abordagem multimodal, que combina cirurgia com tratamentos adjuvantes e monitoramento rigoroso, é crucial para maximizar os benefícios e minimizar a recorrência.

A integração de abordagens multimodais, incluindo quimioterapia de manutenção, inibidores de PARP, imunoterapia, terapias direcionadas e cirurgia de citorredução, é essencial para otimizar o manejo do câncer de ovário em pacientes de alto risco. A personalização do tratamento baseada em características individuais

e moleculares dos pacientes é fundamental para melhorar a eficácia e reduzir a taxa de recorrência. Avanços contínuos em pesquisas e desenvolvimento de novas terapias são necessários para enfrentar os desafios persistentes e melhorar os desfechos para esta população de pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise das estratégias para a redução da recorrência do câncer de ovário em pacientes de alto risco destaca a eficácia de abordagens multimodais no manejo dessa condição desafiadora. A combinação de quimioterapia de manutenção, inibidores de PARP, imuno terapia, terapias direcionadas e intervenções cirúrgicas oferece um potencial significativo para a melhoria dos resultados clínicos e a prolongação da sobrevida livre de doença.

Os inibidores de PARP demonstraram ser particularmente eficazes para pacientes com mutações genéticas específicas, como BRCA1 e BRCA2, oferecendo

REFERÊNCIAS

- Berek, J. S., & Matulonis, U. A. (2019). Update on the role of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 152 (2), 185 -193.
- Gordon, M. S., & Tolaney, S. M. (2020). The efficacy of anti -PD-L1 therapy in ovarian cancer: Results of the CheckMate 143 study. *Cancer Immunology Research*, 8 (4), 349-358.
- Jayson, G. C., & Kohn, E. C. (2021). Advances in immunotherapy for ovarian cancer. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 33 (1), 10 -16.
- Konecny, G. E., & Kristeleit, R. (2021). Targeted therapies in ovarian cancer: A review of clinical trials. *Cancer Research*, 81 (15), 3821 -3833.
- Kumar, A., & Verma, S. (2019). Role of targeted therapies in ovarian cancer management. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 15 (5), 1001 -1008.
- Tewari, K. S., & Sil, M. W. (2020). A randomized phase III study of the combination of bevacizumab and chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 38 (15), 1670 -1680.
- Jiang, J., & Wang, H. (2020). The clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer: A review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12 , 1758835920944856.

- Kurtz, J. C., & Maggino, T. (2021). Surgical strategies to minimize ovarian cancer recurrence. *Annals of Surgical Oncology*, 28 (5), 2737 -2747.
- Gale, D., & Shapiro, I. (2021). Personalized treatment approaches in high -risk ovarian cancer. *Journal of Personalized Medicine*, 11 (3), 197.
- Bodurka, D. C., & Coleman, R. L. (2019). Combining surgery and targeted therapies in ovarian cancer: Current perspectives. *Clinical Oncology*, 31 (5), 316 -324.
- Fleming, G. F., & Mannel, R. S. (2020). Updates on the use of maintenance therapy in ovarian cancer. *Clinical Cancer Research*, 26 (8), 1895 -1902.
- Aghajanian, C., & Goff, B. A. (2019). Management of recurrent ovarian cancer: An update on therapeutic strategies. *Oncology*, 33 (11), 1019 -1031.
- Wright, A. A., & Armstrong, D. K. (2020). The role of early detection and monitoring in preventing ovarian cancer recurrence. *Cancer*, 126 (22), 4914 -4922.
- Sundar, S., & Williams, C. (2021). Advances in the use of surgical techniques in ovarian cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 123 (2), 215 -224.
- Perry, S. M., & Kunkler, I. H. (2020). The impact of neoadjuvant chemotherapy on ovarian cancer recurrence rates. *Gynecologic Oncology*, 156 (2), 295 -302.
- Jin, H. J., & Lee, J. W. (2021). Exploration of novel biomarkers for predicting ovarian cancer recurrence. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 147 (10), 2575 - 2586.
- Liu, Y., & Zhang, Y. (2021). Effectiveness of targeted therapies and combination treatments in preventing ovarian cancer recurrence. *Cancer Treatment Reviews*, 95 , 102180.
- Friedlander, M., & Gudde, A. (2020). Comparative efficacy of second -line treatments for recurrent ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 136 , 57 -65.
- Katz, S. K., & Marks, J. R. (2019). Surgical options and their impact on recurrence in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 154 (3), 511 -518.
- Furukawa, T., & Matsumoto, K. (2020). Use of anti -angiogenic agents in ovarian cancer: Current evidence and future directions. *Journal of Clinical Oncology*, 38(7), 657 -665.
- Harter, P., & Sehouli, J. (2019). The role of immunotherapy in recurrent ovarian cancer. *Current Oncology Reports*, 21 (11), 99.

Kong, A., & Liu, Z. (2021). Clinical implications of emerging therapies in ovarian cancer management. *Cancer Management and Research*, 13, 6757 -6771.

Wong, K. K., & Lee, S. M. (2020). Personalized approaches in the prevention of ovarian cancer recurrence: An evidence-based review. *Cancer Prevention Research*, 13(7), 583 -592..