

PATOGENIA Y HETEROGENEIDAD DEL CÁNCER DE OVARIO

Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer

Paul T. Kroeger Jr. y Ronny Drapkin

Opinión actual en obstetricia y ginecología: [febrero de 2017 - Volumen 29 - Número 1 - p 26-34](#)

doi: 10.1097/GCO.0000000000000340

Resumen

Propósito de la revisión

Originalmente se pensó que el tipo más común de cáncer de ovario, el carcinoma de ovario seroso de alto grado (HGSOC, por sus siglas en inglés), se desarrollaba a partir del epitelio de la superficie del ovario. Sin embargo, datos recientes sugieren que las células que experimentan transformación neoplásica y dan lugar a la mayoría de HGSOC provienen de la trompa de Falopio. Este desarrollo ha impactado tanto en la investigación traslacional como en la práctica clínica, revelando nuevas oportunidades para la detección temprana, la prevención y el tratamiento del cáncer de ovario.

Hallazgos recientes

Estudios genómicos indican que aproximadamente el 50% de los HGSOC se caracterizan por mutaciones en genes implicados en la vía de recombinación homóloga de reparación del ADN, especialmente *BRCA1* y *BRCA2*. Los ensayos clínicos han demostrado el tratamiento exitoso de los cánceres defectuosos en la recombinación homóloga con inhibidores de la polirribosa polimerasa a través de la letalidad sintética. Recientemente, se descubrió que la amplificación de *CCNE1* es otro factor importante en la génesis tumoral de HGSOC, que representa aproximadamente el 20 % de todos los casos. Curiosamente, la

amplificación de *CCNE1* y la mutación de genes de reparación de recombinación homóloga son mutuamente excluyentes en HGSOC.

Resumen

La célula secretora de la trompa de Falopio es la de origen de la mayoría de los cánceres de ovario. Aunque no está claro qué desencadena la transformación neoplásica de estas células, ciertos tumores presentan pérdida de la función *BRCA* o amplificación de *CCNE1*. Estas alteraciones representan oportunidades terapéuticas únicas en el cáncer de ovario.

INTRODUCCIÓN

En todo el mundo, aproximadamente 240 000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de ovario cada año, y se espera que 140 200 fallezcan por la enfermedad en 2016 ^[1,2]. Esta relación de casos a fatalidad es casi tres veces mayor que la del cáncer de mama y hace que el cáncer de ovario sea la neoplasia maligna ginecológica más letal en los países desarrollados. Los pacientes con enfermedad en estadio III o IV tienen una tasa de supervivencia a 5 años del 25% ^[2]. Sin embargo, a pesar de su curso clínico agresivo, la Sociedad Estadounidense del Cáncer espera que el número de sobrevivientes de cáncer de ovario aumente en 45 000 durante la próxima década ^[3].

El cáncer de ovario es un término inespecífico para una variedad de tumores que afectan al ovario. Los cánceres de ovario se pueden clasificar en tres grandes grupos: tumores epiteliales, de células germinales y de células estromales especializadas. La gran mayoría de los cánceres de ovario son cánceres de ovario epiteliales (COE). El COE se puede subdividir en varios subtipos histológicos que se dividen en dos grupos principales: tumores tipo I y tipo II. Los tumores de tipo I incluyen carcinomas serosos, mucinosos, endometrioides y de células claras de grado bajo y tienden a crecer más lentamente, a menudo a partir de un precursor identificable. Por el contrario, los tumores de tipo II se caracterizan por una enfermedad de alto grado y rápidamente progresiva. Carcinoma de ovario seroso de alto grado (HGSOC) es el tumor tipo II más común y representa casi el 75 % de todos los COE. Desafortunadamente, también es uno de los más agresivos. Actualmente no existen métodos sólidos para la detección temprana de HGSOC. Como resultado, a la mayoría de las mujeres se les diagnostica cuando el cáncer ya ha producido metástasis, generalmente dentro de la cavidad peritoneal. La falta de síntomas específicos, incluso cuando la enfermedad se ha diseminado al peritoneo, contribuye a un diagnóstico tardío y bajas tasas de supervivencia.

El panorama posterior al TCGA (Atlas del genoma del cáncer) para HGSOC está marcado por sorprendentemente pocas mutaciones somáticas recurrentes ^[4]. En cambio, esta enfermedad exhibe un terreno genómico complejo, marcado por alteraciones en el número de copias que están tan extendidas que pocos otros tipos de cáncer reflejan su complejidad. La heterogeneidad intertumoral e intratumoral en HGSOC reduce aún más la

probabilidad de encontrar una terapia única que resulte beneficiosa para la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, HGSOC requerirá una terapia individualizada en la que desteeñimos el perfil genómico de un tumor para identificar genes alterados o vías que ofrezcan una oportunidad para la intervención terapéutica.

Cuadro 1: https://journals.lww.com/co-obgyn/Fulltext/2017/02000/Pathogenesis_and_heterogeneity_of_ovarian_cancer.6.aspx

Patogenia del cáncer de ovario epitelial

Originalmente, se pensaba que el ovario era el sitio principal de la génesis tumoral del HGSOC y el epitelio superficial del ovario (ESO) representaba la célula de origen. La hipótesis de la 'ovulación incesante' sugirió que el HGSOC se desarrolló debido a lesiones repetitivas en el ESO con cada ciclo ovulatorio ^[5]. Se pensaba que esta lesión repetitiva provocaba un aumento de la inflamación y cambios en los niveles hormonales, lo que provocaba daños en el ADN producidos por el estrés oxidativo ^[5]. Se pensó que la ovulación incesante, a través de un mecanismo de ruptura y reparación, junto con la proliferación normal del ESO, impulsaba los cambios metaplásicos hacia un epitelio de tipo más mülleriano. Si este epitelio albergara daños en el ADN no resueltos, representaría un objetivo principal para la transformación neoplásica ^[6]. Aunque el modelo ESO podría explicar una serie de características importantes asociadas con el cáncer de ovario, en particular los tumores de tipo I, no presenta un camino hacia la comprensión de los tumores de tipo II. Quizás lo más importante es que los intentos de identificar de forma reproducible las lesiones precursoras de HGSOC en la ESO han fracasado en gran medida.

La clonación de los genes *BRCA1* y *BRCA2* condujo rápidamente a la práctica de salpingo-ooforectomías bilaterales reductoras de riesgo en portadoras de mutaciones para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de ovario ^[7*]. Estos especímenes brindaron a los patólogos la oportunidad de examinar estos tejidos en busca de cánceres ocultos. Algunos de los primeros estudios que sugieren que el epitelio de las trompas de Falopio juega un papel mucho más importante en el desarrollo del cáncer de ovario fueron informados por Piek *et al.* ^[8,9]. Estudios posteriores confirmaron la observación paradójica de que en la búsqueda de cánceres tempranos de ovario, la mayoría de las lesiones se identificaron en la trompa de Falopio ^[10-15]. El desarrollo de un protocolo de patología, llamado protocolo SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated end), para evaluar sistemáticamente las trompas de Falopio de los portadores de la mutación *BRCA* condujo a la identificación reproducible de carcinomas serosos tempranos en el extremo distal de la trompa de Falopio. La gran mayoría de los casos se localizó en la fimbria e incluyó carcinoma intraepitelial tubárico seroso (STIC) ^[16-18]. No se identificaron carcinomas intraepiteliales o serosos invasores en los ovarios de estas muestras ^[18,19]. Al igual que los focos de HGSOC invasivo, las lesiones STIC eran proliferativas, según lo medido por inmunohistoquímica Ki67 (IHC) y teñidas fuertemente para p53. Más importante aún, la

secuenciación del ADN reveló que la mayoría de las lesiones STIC albergan la misma mutación *TP53* que el HGSOC concurrente ^[20,21], lo que indica su naturaleza clonal.

Un examen más detallado de las trompas de Falopio identificó tramos cortos de células secretoras de apariencia benigna que se tiñeron fuertemente para p53 y γ -H2AX, un marcador de daño en el ADN. Estos focos de células positivas para p53 albergaban mutaciones de *TP53* pero no proliferaban ^[17]. Estos parches se denominaron 'firmas p53' según el requisito de IHC de p53 necesario para identificar las células de aspecto benigno. Es importante destacar que la 'firma p53', la lesión STIC y HGSOC del mismo paciente albergan la misma mutación *TP53* ^[17], lo que implica una relación clonal entre la 'firma p53' no proliferativa, la lesión intraepitelial y el cáncer invasivo (Fig. 1).

FIGURA 1: [https://journals.lww.com/co-obgyn/ layouts/15/oaks.journals/ImageView.aspx?k=co-obgyn:2017:02000:00006&i=F1&year=2017&issue=02000&article=00006&type=Fulltext](https://journals.lww.com/co-obgyn/layouts/15/oaks.journals/ImageView.aspx?k=co-obgyn:2017:02000:00006&i=F1&year=2017&issue=02000&article=00006&type=Fulltext)

Características patológicas y genómicas de los carcinomas de ovario serosos de alto grado (HGSOC). La mayoría de los HGSOC emergen del epitelio de las trompas de Falopio a través de una serie de lesiones precursoras que se dirigen a la célula secretora. El epitelio normal de las trompas de Falopio contiene células secretoras y ciliadas y es típicamente inmuno-negativo para p53. La 'firma p53' benigna está compuesta en su totalidad por células secretoras que exhiben una fuerte expresión de p53 y evidencia de daño en el ADN, pero no son proliferativas. Con la progresión a un carcinoma intraepitelial tubárico seroso o 'STIC', hay adquisición de pleomorfismo nuclear, mitosis y pérdida de polaridad. El HGSOC invasivo comparte todas estas propiedades y los síntomas clínicos suelen surgir con la enfermedad avanzada ^[22].

¿Qué porcentaje de HGSOC surge de la trompa de Falopio? Los estudios que implementan el protocolo SEE-FIM informan que aproximadamente el 50-60% de los HGSOC están asociados con una lesión STIC en la trompa de Falopio (Tabla 1). Se han ofrecido varias explicaciones para explicar por qué la asociación entre HGSOC y STIC no es mayor. Estos incluyen muestreo insuficiente de bloques de tejido ^[50,51], variabilidad inter-observador ^[52-54], consumo de precursores por parte del carcinoma invasivo y la alta frecuencia de lesiones STIC negativas para p53 ^[55]. También es posible que el epitelio mülleriano extrauterino ^[56] o derivados de la ESO albergan lesiones precursoras. Sin embargo, hasta que se identifiquen precursores reproducibles en estos sitios, sus contribuciones siguen sin estar claras. Queda por determinar si todos los HGSOC surgen de la trompa de Falopio o de otros sitios y probablemente requerirá recursos comunes compartidos adicionales y bancos de muestras ^[57*].

Tabla 1: [https://journals.lww.com/co-obgyn/ layouts/15/oaks.journals/ImageView.aspx?k=co-obgyn](https://journals.lww.com/co-obgyn/layouts/15/oaks.journals/ImageView.aspx?k=co-obgyn)

: 2017:02000:00006&i=T1&year=2017&issue=02000&article=00006&type=Fulltext

Incidentes de precursores de trompas en HGSOE

El paradigma de la trompa de Falopio para la patogenia de HGSOE ha motivado el desarrollo de sistemas de modelos experimentales nuevos, robustos y manejables que se centran en la trompa de Falopio como el sitio de origen. En particular, se crearon varios modelos de ratón mediante la manipulación genética de células oviductales murinas^[58-62]. Algunos de estos modelos han recapitulado el desarrollo de lesiones precursoras tubáricas^[58,60] y han demostrado que la salpinguectomía bloquea el desarrollo tumoral^[58,61]. Más recientemente, Cho y cols. desarrollaron un ratón en el que el promotor *Ovgp1* controla la expresión de una recombinasa Cre regulada por tamoxifeno en el epitelio oviductal, el equivalente murino del epitelio de las trompas de Falopio humano^[59]. Eliminación de *Apc* y *Pten* en este modelo se compararon con un modelo en el que se inyectó un adenovirus que expresaba Cre en la bursa ovárica para atacar la ESO. Los tumores que surgieron de la trompa de Falopio se parecían más a los cánceres de ovario endometrioides humanos que a los de la ESO. La progresión lenta y la metástasis tardía de los tumores oviductales se asemejan al comportamiento relativamente indolente característico de los llamados carcinomas de ovario tipo I en humanos, para los cuales el carcinoma endometriode es un prototipo. Este modelo enfatiza la importancia del contexto celular y la necesidad de comprender mejor la célula de origen del cáncer de ovario^[63].

Panorama genómico del carcinoma de ovario seroso de alto grado: el papel de TP53

Una de las características distintivas de HGSOE es la presencia universal de mutaciones en el gen supresor de tumores *TP53*^[4, 64, 65, 66, 67]. El sitio más común de mutación de *TP53* es el dominio de unión al ADN, pero se han identificado mutaciones en otras regiones^[64]. La mutación de *TP53* es el primer evento molecular conocido en la transformación de las células secretoras de las trompas de Falopio y puede identificarse en precursores tumorales tempranos^[17]. Estudios recientes indican que la estabilización de las mutaciones sin sentido de *TP53*, *pero no la pérdida de TP53 de tipo salvaje endógeno*, promueven la supervivencia de las células secretoras y la agregación célula-célula en condiciones de crecimiento independientes del anclaje. Esta deposición de matriz autócrina mediada por mutantes conduce a la formación de grupos de células con capacidad de intercalación mesotelial que probablemente sea necesaria para la diseminación peritoneal^[67]. Curiosamente, parece que las mutaciones sin sentido más comunes de *TP53*, incluidas R273H, R175H y R248Q, expresan una gran cantidad de isoformas de proteína p53 más cortas que se traducen del ARNm de p53 de longitud completa mutado. Estas isoformas más cortas, como $\Delta 160p53$, exhiben todas las propiedades de ganancia de función atribuidas a la proteína mutante, incluida una mayor supervivencia celular, proliferación, adhesión e invasión^[68]. Estos datos sugieren que la mutación temprana de *TP53* es necesaria para el inicio de HGSOE. Por estas razones, el p53 mutante ha resurgido como un objetivo terapéutico atractivo en HGSOE. Las

moléculas pequeñas que esculpen la proteína mutante en una confirmación de tipo más salvaje se están evaluando en ensayos preclínicos y clínicos ^[69]. Además, la perturbación de vías, como la vía del mevalonato, que conducen a la degradación de p53 mutante, se está explotando con fines terapéuticos ^[70].

Fármacos BRCA en el carcinoma de ovario seroso de alto grado

A pesar de la alta frecuencia de mutaciones de *TP53* observadas en el desarrollo de HGSOE, los datos de TCGA sugieren que las mutaciones recurrentes en otros genes son relativamente poco comunes, con la excepción de *BRCA1* y *BRCA2* ^[4]. *BRCA1* y *BRCA2* son proteínas que desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad del genoma al orquestar la reparación del ADN a través de la recombinación homóloga. La recombinación homóloga es un proceso de alta fidelidad y se considera un mecanismo libre de errores para reparar roturas de doble cadena (DSB) porque utiliza la cromátida hermana como plantilla para las reparaciones. Este mecanismo contrasta con la otra vía principal, conocida como unión de extremos de ADN no homólogos (NHEJ), que simplemente liga los extremos DSB sin una plantilla y es más propensa a errores. Las roturas de ADN de doble cadena ocurren con mayor frecuencia durante la replicación del ADN, especialmente cuando la maquinaria de replicación encuentra una rotura de cadena única (SSB), lo que en última instancia conduce a la inestabilidad genómica y la muerte celular si no se repara. Mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* causan deficiencia de recombinación homóloga (HRD), lo que hace que las células dependan mucho más de la vía NHEJ para reparar DSB. Aunque las mutaciones somáticas y de la línea germinal en los genes *BRCA* representan aproximadamente el 15-20 % de todos los HGSOE, la disfunción en la red BRCA y la recombinación homóloga parece estar más extendida, con aproximadamente el 50 % de los HGSOE que albergan alteraciones en los genes implicados en la recombinación homóloga ^[4,65,71-73]. Por ejemplo, el promotor de *BRCA1* puede estar altamente metilado, lo que da como resultado la pérdida de la expresión génica y la imitación del fenotipo mutante de *BRCA1* ^[4]. Además del *BRCA*, hay varios genes de reparación de ADN heredados que probablemente contribuyen a HRD cuando mutan. Estos incluyen genes en el complejo de anemia de Fanconi, los parálogos *RAD51* (*RAD51B*, *RAD51C* y *RAD51D*), *BRIP1*, *BARD1*, *PALB2*, así como *RAD50*, *CHEK2*, *ATR* y *ATM* ^[74-76]. Estas alteraciones colectivamente muestran HRD ya menudo se describen como que tienen un fenotipo dependiente del BRCA ^[77,78] debido a la inestabilidad genómica asociada con la disfunción BRCA ^[65,79-81].

Tradicionalmente, los cánceres de ovario se han tratado con agentes citotóxicos, típicamente quimioterapia basada en platino, independientemente del subtipo histológico. De hecho, solo hay dos agentes dirigidos aprobados por la FDA para su uso en el cáncer de ovario. El primero es el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Esta terapia antiangiogénica fue aprobada para su uso en el cáncer de ovario recurrente resistente al platino ^[82-84]. El segundo es olaparib, un inhibidor de poli-ribosa polimerasa (PARP). Olaparib se aprobó en 2014 para su uso en pacientes con mutaciones *BRCA* y enfermedad recurrente ^[85,86]. El

éxito de la inhibición de PARP se basa en la idea de que la pérdida de la función de PARP1 en el contexto de HRD (es decir, mutación *BRCA1/2*) provoca un aumento de las aberraciones del ADN, no todas las cuales podrían repararse debido a la HRD, lo que resulta en la muerte celular a través de la letalidad sintética ^[86-89]. La letalidad sintética ocurre cuando hay una inactivación de dos genes o vías, ninguno de los cuales produce efectos letales por sí solo, pero cuando se combinan causan la muerte celular. Hay una serie de mecanismos que pueden ser la base de la letalidad sintética de PARP-BRCA. En primer lugar, PARP-1 participa en la reparación de roturas de cadena sencilla (SSB) que, en presencia de un inhibidor de PARP, pueden persistir y provocar el colapso de las horquillas de replicación que conducen a DSB. Debido a que las células cancerosas defectuosas en BRCA carecen de recombinación homóloga, los DSB resultantes serían selectivamente tóxicos para las células cancerosas. Otro mecanismo implica la captura de PARP. Los inhibidores de PARP atrapan PARP-1 en SSB que se forman espontáneamente o durante la reparación por escisión de base. PARP-1 atrapado puede representar un obstáculo para la replicación que requeriría una recombinación homóloga para resolver ^[90]. Curiosamente, a pesar de la actividad selectiva de los inhibidores de PARP en tumores con *BRCA mutado*, más pacientes respondieron a la terapia con inhibidores de PARP que aquellos individuos con mutaciones *BRCA confirmadas* ^[91]. De hecho, un ensayo clínico de fase III publicado recientemente que usó el inhibidor de PARP niraparib como terapia de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible al platino demostró una supervivencia sin progresión significativamente prolongada de las pacientes, independientemente de su estado de BRCA o HRD ^[92**]. Estas observaciones sugieren que los inhibidores de PARP pueden tener un papel más amplio en la terapia del cáncer de ovario. Hasta la fecha, en los Estados Unidos, solo olaparib está aprobado por la FDA, aunque recientemente la FDA otorgó a rucaparib el estatus de avance y se espera que otros lo sigan en un futuro próximo ^[93,94]. Actualmente, varios ensayos clínicos están progresando utilizando diferentes inhibidores de PARP solos o en combinación con otros fármacos ^[95,96]. Estudios como estos muestran que los inhibidores de PARP tienen el potencial de cambiar el curso de la terapia para muchas personas con cáncer de ovario.

CCNE1: una oportunidad única en el carcinoma seroso de ovario de alto grado

HGSOC se caracteriza por la mutación obligatoria del gen *TP53*, mutaciones en la vía de reparación del ADN por recombinación homóloga y alteraciones generalizadas del número de copias ^[4]. Una de las alteraciones del número de copias más comunes en el cáncer de ovario es la amplificación del locus 19q12. El laboratorio de Bowtell utilizó una eliminación sistemática de genes dentro de la ampliación 19q12 para mapear *CCNE1* como un impulsor clave del amplicón 19q12 ^[97]. *CCNE1* codifica la ciclina E1 y se amplifica en una serie de tumores sólidos (Fig. 2) y en aproximadamente el 20 % de los casos de HGSOC (Fig. 1) ^[4,65**]. Los niveles de proteína ciclina E1 varían durante el ciclo celular y juegan un papel importante en la transición de fase G1-S al unirse y activar la quinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2) ^[98]. Se sabe que la expresión aberrante de ciclina E1 desencadena la replicación no programada del ADN, la amplificación del centrosoma y la inestabilidad cromosómica ^[99,100,101*,102]. Es importante destacar que la amplificación de *CCNE1* se

asocia con cáncer de ovario quimio resistente primario o refractario ^[103] y una supervivencia general deficiente ^[104,105]. Curiosamente, la amplificación de *CCNE1* y el aumento de la proteína ciclina E1 se pueden detectar en lesiones STIC, lo que indica que la desregulación de *CCNE1* es un evento temprano en el desarrollo de HGSOc ^[100,101*,106].

FIGURA 2: <https://journals.lww.com/co-obgyn/layouts/15/oaks.journals/ImageView.aspx?k=co-obgyn:2017:02000:00006&i=F2&year=2017&issue=02000&article=00006&type=Fulltext>

La abundancia de proteínas de la ciclina E1 se controla en varios niveles, incluida la proteólisis mediada por ubiquitina por las ligasas E3 FBXW7 y PARK2, las cuales se eliminan con frecuencia en los tumores humanos ^[107], y por PP2A-B55 β , una fosfatasa que también controla la ciclina E1 ^[108]. La escisión proteolítica de la ciclina E1 en isoformas de bajo peso molecular (LMW) por parte de la familia elastasa de serina proteasas mejora la transformación ^[109,110] y el aumento de la expresión de isoformas de LMW se asocia con malos resultados en el cáncer de mama ^[111]. Recientemente mostramos que la expresión inducida de *CCNE1* en células epiteliales secretoras de trompas de Falopio que albergan un *TP53*La mutación sin sentido conduce a un aumento de la proliferación, la formación de colonias, la pérdida de la inhibición por contacto, la amplificación del centrosoma y un modesto crecimiento independiente del anclaje ^[100,101*]. Como era de esperar, detectamos un mayor daño en el ADN de estas células medido por la fosforilación de la histona H2AX y un aumento de las colas de cometa ^[100]. El análisis de expresión de estas células que *sobre-expresan CCNE1* reveló que regulan al alza factores clave implicados en la recombinación homóloga y la protección de la horquilla de replicación. Lo más notable fue la regulación positiva de *BRCA1*, *FANCD2*, *CDC25C*, *BLM* y *XRCC2* (un parálogo RAD51). Sorprendentemente, una pantalla letal sintética identificó muchas de las mismas proteínas como esenciales en líneas celulares HGSOc amplificadas con *CCNE1* ^[112]. Estos hallazgos sugieren fuertemente que la inestabilidad cromosómica generada por defectos en la vía de recombinación homóloga y la amplificación de *CCNE1* no puede coexistir dentro de la misma célula y que al menos una de estas vías debe ser funcional para la supervivencia de la célula. También sugiere que la inhibición de la reparación del ADN y las vías de protección de la horquilla de replicación pueden ser una estrategia terapéutica viable en tumores *amplificados por CCNE1*.

Aunque los tumores *amplificados por CCNE1* representan un subconjunto de HGSOc que merecen atención clínica, actualmente no existen terapias dirigidas para estos tumores. El objetivo más obvio es CDK2, la quinasa asociada de la ciclina E ^[113, 114,115**]. De hecho, el desarrollo de inhibidores de moléculas pequeñas de CDK ha sido un área intensa de investigación ^[116] debido a su papel central como reguladores de la división celular. Desafortunadamente, la mayoría de los compuestos no son específicos de CDK2 y se dirigen a múltiples CDK, lo que provoca toxicidades limitantes de la dosis que han retrasado el desarrollo clínico adicional ^[112,115**,117]. Sin embargo, los impresionantes hallazgos recientes con el inhibidor de CDK4/6 palbociclib, dirigido a la ciclina D1 y al

cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo ^[118], han renovado su interés en el campo ^[119–123]. En particular, se realizó una exploración reciente de compuestos de alto rendimiento en líneas celulares de cáncer de ovario amplificadas con *CCNE1* para identificar combinaciones de fármacos sinérgicos selectivos con dinaciclib, un inhibidor de CDK1/2 en desarrollo clínico. Se obtuvo un efecto terapéutico sinérgico cuando se combinó dinaciclib con un inhibidor de *AKT2* ^[115**]. *AKT2* y *CCNE1* residen en el cromosoma 19 y el análisis de los datos genómicos de TCGA demostró la coamplificación de *CCNE1* y *AKT2* en HGSOC. Este hallazgo sugiere una dependencia específica de *CCNE1*-tumores amplificados para la actividad de AKT, y apunta a una nueva combinación de dinaciclib e inhibidores de AKT que pueden dirigirse selectivamente a pacientes con HGSOC amplificado por *CCNE1* y posiblemente a otros tumores sólidos.

CONCLUSIÓN

Ahora hay evidencia clínica y experimental significativa que apunta a la trompa de Falopio como el sitio de origen de la mayoría de los HGSOC. Los esfuerzos de secuenciación de próxima generación nos han brindado una vista panorámica de los HGSOC y han revelado una heterogeneidad genómica significativa. Las alteraciones en las vías BRCA y *CCNE1* representan dos genotipos distintos que exhiben vulnerabilidades únicas en la reparación del ADN. La aparición de los inhibidores de PARP cambiará el tratamiento clínico de los pacientes con tumores mutantes BRCA, así como de los pacientes con tumores que no son HRD. Los enfoques terapéuticos para los tumores amplificados por *CCNE1* están evolucionando y probablemente aprovecharán su dependencia de las vías de protección de la horquilla de replicación y la recombinación homóloga.

Traducción y adaptación: Prof. Dr. José María Mariconde

Fuente:

https://journals.lww.com/co-obgyn/Fulltext/2017/02000/Pathogenesis_and_heterogeneity_of_ovarian_cancer.6.aspx

REFERENCIAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136:E359–386.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7–30.
3. American Cancer Society. Cancer treatment & survivorship facts & figures 2016–2017. Atlanta; 2016.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474:609–615.
5. Fathalla MF. Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2:163.

6. Fathalla MF. Incessant ovulation and ovarian cancer – a hypothesis re-visited. *Facts Views Vis Obgyn* 2013; 5:292–297.
7. & Walker JL, Powell CB, Chen LM, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer* 2015; 121:2108–2120. Update from Society of Gynecologic Oncology emphasizes the role of the fallopian tube in ovarian cancer etiology. Prevention strategies, including opportunistic salpingectomy, are discussed.
8. Piek JM, Kenemans P, Verheijen RH. Intraperitoneal serous adenocarcinoma: a critical appraisal of three hypotheses on its cause. *Am J ObstetGynecol* 2004; 191:718–732.
9. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001; 195:451–456.
10. Zweemer RP, van Diest PJ, Verheijen RH, et al. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *GynecolOncol* 2000; 76:45–50.
11. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, et al. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J SurgPathol* 2001; 25:1283–1289.
12. Leeper K, Garcia R, Swisher E, et al. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *GynecolOncol* 2002; 87:52– 56.
13. Powell CB, Kenley E, Chen LM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J ClinOncol* 2005; 23:127–132.
14. Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *GynecolOncol* 2006; 100:58–64.
15. Carcangiu ML, Radice P, Manoukian S, et al. Atypical epithelial proliferation in fallopian tubes in prophylactic salpingo-oophorectomy specimens from BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Int J GynecolPathol* 2004; 23:35–40.
16. Shaw PA, Rouzbahman M, Pizer ES, et al. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. *Mod Pathol* 2009; 22:1133–1138.
17. Lee Y, Miron A, Drapkin R, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007; 211:26–35.
18. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J SurgPathol* 2006; 30:230–236.

19. Folkins AK, Jarboe EA, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *GynecolOncol* 2008; 109:168– 173.
20. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J SurgPathol* 2007; 31:161–169.
21. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma – evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol* 2012; 226:421–426.
22. Karst AM, Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J Oncol* 2010; 2010:932371.
23. Carcangiu ML, Peissel B, Pasini B, et al. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. *Am J SurgPathol* 2006; 30:1222–1230.
24. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J ClinOncol* 2007; 25:3985–3990.
25. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J ClinOncol* 2008; 26:4160–4165.
26. Hirst JE, Gard GB, McIlroy K, et al. High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:826–829.
27. Jarboe EA, Miron A, Carlson JW, et al. Coexisting intraepithelial serous carcinomas of the endometrium and fallopian tube: frequency and potential significance. *Int J GynecolPathol* 2009; 28:308–315.
28. Roh MH, Kindelberger D, Crum CP. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? *Am J SurgPathol* 2009; 33:376–383.
29. Maeda D, Ota S, Takazawa Y, et al. Mucosal carcinoma of the fallopian tube coexists with ovarian cancer of serous subtype only: a study of Japanese cases. *Virchows Arch* 2010; 457:597–608.
30. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, et al. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J SurgPathol* 2010; 34:1407–1416.