

## 卵巢高級別漿液性癌的發生史：以排卵抑制的時間效應與黃體素清除p53癌前期病灶之推論

### Natural history of ovarian high-grade serous carcinoma from time effects of ovulation inhibition and progesterone clearance of p53-defective lesions

Na-Yi Yuan Wu (吳娜怡圓,湖南省腫瘤醫院), Chao Fang (房超,中南大學湘雅第三醫院), Hsuan-Shun Huang (黃玄舜,花蓮慈濟醫院研究部), Jing Wang\* (王靜,湖南省腫瘤醫院), Tang-Yuan Chu\* (朱堂元,花蓮慈濟醫院婦產部)

#### 【摘要】

高級別漿液性癌是卵巢癌中最常見致死率最高的癌別，其病因、癌化機制及起源至今不明。最近的研究指出位於輸卵管繖部上皮的分泌細胞為癌化的起源，先產生TP53基因突變，陸續演化為“p53簽名式”及輸卵管上皮內漿液性癌，再轉移至卵巢、腹膜，形成臨床所見之卵巢癌。針對排卵過勞、經血逆流等流行病學致癌因子的病因機制研究也有所突破。排卵濾泡液及排卵後的腹腔液中含有大量的DNA突變物質ROS，癌化初始幹細胞生長因子 IGF axis proteins，以及細胞彫亡救援因子Hemoglobin。在一次次的排卵下，負責接卵的輸卵管繖上皮重複地暴露在這些致癌因子下逐漸走向癌化。

與此同時，一項研究顯示黃體素透過其受體具有清除輸卵管上皮的p53癌前期病變的奇效，也同樣驗證了流行病學所發現的體內黃體素因懷孕或服用避孕藥而增加時卵巢癌的風險急遽降低、意味清除奇效的觀察。本研究藉由分析諸多流行病學研究資料中抑制排卵以及增加黃體素所產生的卵巢癌預防以及清除的時效資料，推論出排卵導致使輸卵管上皮癌化之步驟與時程。

簡言之，癌化的主因是歷次排卵時隨著卵子濾泡破裂之濾泡液中的致癌物質導致前來接卵的輸卵管繖上皮逐步癌化。過程啟於初經排卵，經10年時間產生TP53基因突變，經由細胞幹系擴增形成p53 signature病變；再經14年累積更多導向性突變 (driver mutations) 發展為STIC上皮內癌；再經6年，上皮內癌演變出夠克服離巢凋亡、適應新環境的能力後，一舉轉移至卵巢形成臨床所見之卵巢癌。其中關鍵的時刻是停經後，此時p53缺失之癌化細胞因停經失去黃體素受體，導致原有的保護機制喪失而快速發展。

#### 【未來影響及應用】

本論文闡明及解開幾項卵巢癌成因之謎：

1. 卵巢癌的根源不在卵巢而在輸卵管：首度發現卵子濾泡含有致癌物質，經排卵而作用於輸卵管繖上皮，能導致其完全癌化。
2. 為何懷孕、哺乳、避孕藥能夠預防卵巢癌：原因是三者皆能抑制排卵，免除其癌化作用。
3. 為何懷孕、避孕藥能夠快速減少卵巢癌發生：因為二者皆提供大量黃體素，清除帶有p53缺失之癌前病變。

4. 為何卵巢癌在停經後急遽增加：原因是停經後失去了黃體素/黃體素受體的清除保護。

研究更引領了卵巢癌預防的方向及指引，提供預防的標的以及時程：

1. 以排卵休息、減少經血倒流為標的卵巢癌預防策略：鼓勵懷孕、哺乳或以避孕藥讓排卵休息、減少經血量。一項綜合分析顯示：從1960年代上市後40年內口服避孕藥已經預防了至少20萬例卵巢癌的發生及10萬例的死亡；以目前全球上億名婦女使用狀況估算，往後每一年可減少3萬例卵巢癌的發生。
2. 以黃體素清除癌前病變的癌前賀爾蒙治療 ( chemoprevention ) 策略：對高危險族群 ( 如 BRCA1/2帶原者、生理週期頻繁不得休息者 ) 不適合長期使用避孕藥或有懷孕需求者，可施以單一劑量黃體素做治療性預防。