

黃體素通過誘導 p53 缺失的輸卵管上皮細胞發生 necroptosis 預防

高級別漿液性卵巢癌的發生

Progesterone prevents high-grade serous ovarian cancer by induction necroptosis of p53-defective epithelium in Fallopian tube

卵巢癌是女性生殖器官常見的三大惡性腫瘤之一，卵巢癌的發病率僅次於宮頸癌和子宮內膜癌。由於缺乏早期診斷和早期預防手段，卵巢癌死亡率居婦科惡性腫瘤之首，5 年生存率僅為 30%，已成為威脅婦女生命和健康的最主要腫瘤之一。高級別漿液性卵巢癌 (HGSOC) 是卵巢癌中最常見的一種，惡性程度最高，預後非常差，約 85% 左右的卵巢癌患者都是死於 HGSOC。

HGSOC 起源於輸卵管繖部上皮，起始於 p53 蛋白缺失病變 (病理名稱為 p53 signature)，幾乎所有的 HGSOC 具有 p53 缺失，並為癌化的第一步。位於輸卵管的 p53 缺失病變有機會逐漸演變為「漿液性輸卵管上皮內癌」(STIC)，最後再轉移至卵巢形成 HGSOC。

在前期的研究中 (發表於 2015 年 11 月癌症病因學《Carcinogenesis》期刊)，我們發現週期性排卵過程中會釋出具有基因毒性的氧化反應物質 (ROS)，導致輸卵管繖部上皮細胞產生 DNA 斷裂，並可能導致 p53 病變。將此卵泡液注射入 P53 基因缺失的小鼠中，可誘導小鼠腫瘤形成，證明卵泡液具有高度致癌性，為卵巢癌的元兇。

在另一項研究中 (發表於 2016 年 12 月病理學《Journal of Pathology》期刊)，我們更進一步發現腹腔中殘留的血紅蛋白 (hemoglobin, Hb，來源於上一個月經週期經血倒流產生)，是卵巢癌起源的幫兇，Hb 可以逆轉上述卵泡 ROS 之基因毒性反應，避免產生突變的輸卵管繖部上皮細胞發生凋亡，從而累積更多 DNA 損傷，最終走向癌變。

以上排卵致癌以及經血倒流助癌的研究發現，在許多大型流行病學研究和綜合分析 (meta-analysis) 已有明證。其中尤以可以抑制排卵又可減少經血量及經血倒流的口服避孕藥預防卵巢癌的研究最為全面與透徹。2013 年 Havrilesky 等 (PMID: 23743450) 從 6476 篇相關科學文獻中篩出以人群使用避孕藥 (主要的功效為抑制排卵) 與後續卵巢癌發生率之質量研究論文共 55 篇，再以隨機式模型 (Random-effects meta-analysis) 篩出其中 25 篇個案-對照研究 (Case-control) 或前瞻世代研究 (Cohort) 研究的論文，加以統計分析，發現：(1) 一生中任何時間曾經使用過避孕藥者得卵巢癌的風險較未曾使用者降低 27% (風險質 0.73, 95%, 信賴區間 0.66-0.81)。(2) 使用的時間越久與保護效果強，使用超過十年者發生率減少 50%。另一篇針對夏威夷婦女的個案-對照研究 (PMID: 18223481) 則看到更顯著的結果：避孕藥使用不到一年即可降低 55% 的卵巢癌風險，且每多使用一年可再多降低 5 個百分點，最多可降低 75 個百分點；停藥後的保護效果仍達 30 年以上。在懷孕預防卵巢癌方面，一項瑞典的大規模 (n=2992) 長期追蹤 (50 年) 的研究顯示，懷孕預防卵巢癌的效果既深且遠，每多生一胎卵巢癌風險減少 19% (PMID: 7967985)。另一項針對義大利、英國、希臘三組研究的綜合分析顯示，生過四胎以上的婦女相較於未生產者，得卵巢癌的風險低 40% (OR: 0.6 CI: 0.4-0.8)。

如果口服避孕藥對卵巢癌的保護作用僅限於抑制排卵的話，短期的使用應該不會有明顯的降低癌症風險的作用。然而，研究發現，使用口服避孕藥即使不到一年的時間，也可以明顯的降低卵巢癌的發生風險。而且口服避孕藥是由人工合成的雌激素和黃體素配製而成，經過幾十年的研究和改良，雌激素的劑量逐漸減少，而黃體素的濃度多年來一直沒有改變。雖然口服藥雌激素的含量逐漸下降，但是它對卵巢癌的保護作用一直維持穩定，提示黃體素可

能是保護卵巢癌的主要因素。考慮到排卵和經血倒流等卵巢癌發生的危險因子是頻繁發生(約每個月一次),但是卵巢癌的發病率並不很高,我們猜想,身體一定有一套有效的防禦機制,可以阻止受損的輸卵管繖部上皮細胞進一步轉化為卵巢癌。女性的生理週期中,排卵後的黃體期體內的黃體素濃度會達到一個生理性的高峰,我們猜想,黃體期體內高濃度的黃體素,可以有效的阻止早期上皮性卵巢癌的發生。

在本研究中(發表於2017年3月細胞學報《Cell Report》期刊),我們發現黃體素(P4)透過黃體素受體的作用,經由TNF- α /RIPK1/RIPK3/p-MLKL 訊息通路,能誘導p53 缺失小鼠的輸卵管上皮細胞發生壞死(necroptosis)而剝落,而且不會損傷正常的輸卵管上皮細胞。這一現象同樣也發生在p53 缺失的人類輸卵管繖上皮細胞中。此一清除機制可以有效地清除輸卵管上皮中已發生p53 缺失的細胞,阻止輸卵管上皮細胞進一步癌轉化。而且這一現象只發生在小鼠的情動間期(相當於人的黃體期,此時小鼠體內P4 濃度最高),在發情前期恢復。此外,在此時期給予黃體素藥物可以增強此一清除現象。若是抑制黃體素受體,此一清除作用就被阻斷,p53 缺失輸卵管上皮得以逃脫P4 的清除作用,在不斷排卵的刺激下造成DNA 雙鏈斷裂(DSB)的損傷累積,是p53 缺失輸卵管上皮進一步轉化的危險因子。總而言之,體內高濃度的P4 (女性月經週期的黃體期,懷孕或服用口服避孕藥)通過誘導早期轉化的輸卵管上皮細胞發生程序性壞死預防HGSOC 的發生。

這一系列的研究發現可直接導向卵巢癌的預防措施,包括減少排卵次數(防止卵巢過勞)及減少行經次數及經血量(行經過勞)之初級預防(Primary prevention),以及不定期增加黃體素(內分泌除癌法)之次級預防。抑制排卵防止排卵過勞,及停止月經避免行經過勞均可藉由懷孕、哺乳等的生理方式達成。另外,懷孕期血中黃體素濃度為生理濃度的數百倍,更是上天賜予最佳的除癌方式。對於疏於懷孕或為不孕所苦的現代女性,則可以口服避孕藥達到抑制排卵、減少月經,並定期提供黃體素,一樣可以達到初級預防、次級預防卵巢癌的目的。

一項綜合分析顯示:從1960 年代上市到2008 年止,口服避孕藥至少已經預防的20 萬例卵巢癌的發生及10 萬例的死亡。預估往後每一年可減少3 萬名卵巢癌的發生(PMID:18294997)。