

# 上皮性卵巢癌病因学研究进展

纪晓宁 综述 丰有吉 审校

上海市第一人民医院, 上海交通大学附属第一人民医院妇产科, 上海 200080

**[摘要]** 上皮性卵巢癌是当今最致命的妇科肿瘤之一, 也是妇产科临床诊断及治疗中的最大难点。究其原因, 除了早期缺乏明显的临床症状及有效的诊断方法外, 还由于缺乏对上皮性卵巢癌发生、发展准确而全面的认识, 故相关研究旨在更好地掌握上皮性卵巢癌的发病机制, 有望在今后的诊断及治疗中取得新的进展。目前, 上皮性卵巢癌公认的三大发病机制是: 高促性腺激素理论、“二元论”和干细胞假说。本文对此作一综述。

**[关键词]** 上皮性卵巢癌; 起源; 高促性腺激素; 二元论; 干细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.11.011

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)11-0861-04

**Progress in study on etiology of ovarian epithelial cancer** JI Xiao-ning, FENG You-ji (Department of Gynecology and Obstetrics, Shanghai First People's Hospital, the Affiliated First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China)

Correspondence to: FENG You-ji E-mail: fengyj4806@sohu.com

**[Abstract]** Epithelial ovarian cancer, which is one of the most lethal gynecological tumors, is also the biggest difficulty in the diagnosis and treatment of obstetrics and gynecology. In addition to the lack of early clinical symptoms and effective diagnostic methods, the reason includes the lack of accurate and comprehensive understanding of the development of epithelial ovarian cancer. Thus a lot of research aimed at better grasp of its pathogenesis, which is expected in the future progress of its diagnosis and treatment. Currently, three pathogenesis of epithelial ovarian cancer widely accepted are high gonadotropin theory, “dualism” hypothesis and stem cell hypothesis. This study discussed the theory above.

**[Key words]** Epithelial ovarian cancer; Origin; Gonadotropin; Dualism; Stem cell

卵巢癌是妇科三大恶性肿瘤之一, 病死率位于妇科肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer)是卵巢癌最主要的组织学类型, 据悉, 近70%的上皮性卵巢癌是在疾病晚期时被确诊的, 且仅有35%的患者生存期超过5年。根据组织学类型不同, 上皮性卵巢癌可分为浆液性卵巢癌、黏液性卵巢癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌、Brenner肿瘤及未分化癌。由于对上皮性卵巢癌发病机制的认识尚不透彻, 目前仍然没有有效的针对病因的治疗手段, 使得上皮性卵巢癌在治疗上较为被动, 至今无法从根本上解决这一妇科难题。

## 1 来源

为了更好地探究上皮性卵巢癌的发病机制, 要首先了解上皮性卵巢癌的来源问题, 而该问题也困扰了临床多年, 目前的研究方向主要包括3个方面: 一是认为它起源于卵巢表面上皮(ovarian surface epithelium, OSE), 通过形成皮质包涵囊肿后再发生转化形成肿瘤; 二是认为它直接起源于输卵管和卵巢旁的苗勒型上皮, 即第二苗勒系统, 由小囊肿逐渐增大替代周围卵巢组织后形成类似卵巢的原发肿瘤; 三是认为起源于卵巢外, 与卵巢表面间皮细胞无关, 如浆液性肿瘤来自输卵管黏膜上皮, 子宫内膜样肿瘤和透明细胞癌来自异位的子宫内膜, 黏液性和移行细胞癌可能来自卵巢旁Walthard细胞巢等<sup>[2]</sup>。

## 2 高促性腺激素理论

鉴于上皮性卵巢癌好发于绝经后女性,且口服避孕药、多产、母乳喂养等因素可降低上皮性卵巢癌发病率等事实,上皮性卵巢癌与特定激素状态的相关性成为最易被公众接受的发病机制之一。促性腺激素包括卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH),绝经后妇女由于血清中雌激素水平下降,刺激FSH、LH释放增加,导致卵巢癌发生的危险性增加。在众多的实验研究中,促性腺激素理论被广泛认可,同时促性腺激素被认为与卵巢癌的发展密切相关<sup>[3]</sup>。

促性腺激素中主要起作用的是FSH,其作用机制是促进卵巢癌细胞的增殖、转移并抑制卵巢癌细胞的凋亡。FSH可以通过SAPK/JNK和PI3K/AKT途径激活survivin,进而促进肿瘤细胞的增殖。同时FSH可以调节凋亡基因PDCD6和死亡受体DR5,这两类分子均是介导凋亡必须的。利用免疫组化我们发现,卵巢浆液性囊腺癌表达survivin的水平比卵巢良性和交界性囊腺瘤更高,并得出FSH可以通过调节survivin、PDCD6和DR5的表达促进卵巢癌的发生、发展的结论<sup>[4]</sup>。类似的研究结果显示血清促性腺激素水平的升高在卵巢表面上皮细胞的恶性转化中起到重要的作用,体外实验也表明促性腺激素既可以介导正常的卵巢表面上皮细胞的增殖<sup>[5]</sup>,也可以介导上皮性卵巢癌细胞的增殖。促性腺激素介导的ERK1/2的激活是上皮性卵巢癌细胞迁移和增殖所需要的,而这些作用可以被钙离子和PKC $\delta$ 调节<sup>[5]</sup>。这个重要的研究结果为卵巢癌化疗过程中应用维拉帕米起增敏作用提供了理论基础。

针对高促性腺激素理论采取的治疗措施才是临床研究的重点。促性腺激素理论其实早在1983年就被提出,卵巢癌也一直被认为是激素依赖性肿瘤,但是促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRH-a)的抗癌作用是近几年才受到广泛的关注<sup>[6]</sup>。约80%以上的上皮性卵巢癌表达GnRH受体使GnRH-a的抗肿瘤作用成为可能。

GnRH-a能特异性结合GnRH受体抑制促性腺激素释放,从而抑制卵巢癌的发展<sup>[6]</sup>。卵巢癌的这一靶向性治疗手段的开展正是鉴于对上皮性卵巢癌发病机制的正确认识和应用。

## 3 “二元论”(dualism)

二元论模式是2004年由Shih首次提出的,建立在一系列形态学和分子遗传学基础上,他将所有的卵巢肿瘤分为I型和II型,I型肿瘤包括了低级别浆液性癌(low grade serous carcinoma, LGSC)、低级别子宫内膜样癌、黏液性癌、透明细胞癌和Brenner肿瘤,生物行为惰性,遗传稳定性高,通常表现为低度恶性,生长缓慢,且均有明确的癌前病变,一般都是经历良性-交界性-恶性的发展过程,更重要的是它们均缺乏TP53基因的突变,而常伴随K-ras、BRAF、ERBB2、PTEN、CTNNB1和PIK3CA等基因的突变<sup>[7]</sup>,这些主要的基因改变均与上皮至间质的转化过程(epithelial mesenchymal transformation, EMT)密切相关,通过EMT,转化的上皮细胞具有了间质的特性,可以帮助转化,使卵巢癌预后不佳。I型肿瘤较容易通过盆腔检查和超声检查发现,只占卵巢肿瘤的25%,占致死性卵巢癌不足10%。而II型卵巢癌很少和良性或交界性卵巢病变相关,包括高级别浆液性癌(high grade serous carcinoma, HGSC)、混合型上皮癌和未分化癌,具有高度侵袭性,进展快,通常发现时即为晚期,与I型肿瘤不同的是80%的II型肿瘤伴随TP53基因突变<sup>[8]</sup>,占卵巢肿瘤的75%,却占致死性卵巢肿瘤的90%,除了TP53基因突变外,可能还有HER-2/neu和AKT2基因的过表达。而且研究显示大部分的高级别浆液性卵巢癌很少局限于卵巢,给诊断和治疗带来了极大的困难,预后相对较差<sup>[9]</sup>。

卵巢癌的发生是由不同的遗传物质决定的,而且沿不同的分子途径发展。I型肿瘤在发生BRAF、K-ras基因等突变后经历良性-交界性-低度恶性癌的发展过程;II型肿瘤发生TP53基因突变后快速启动癌变过程,经过短暂的癌前病变即发展为高级别癌<sup>[10]</sup>。而且最新

研究表明两者均是来源于卵巢外组织,真正的原发性卵巢肿瘤只有性索间质肿瘤和生殖细胞瘤。具体而言,高级别浆液性卵巢癌是上皮性卵巢癌最普遍且病死率最高的类型,远期预后差,主要是因为诊断时多属晚期、巨大的转移潜能及耐药性。最新的临床或分子学研究均证实HGSC并不是起源于卵巢表面,而是源自邻近输卵管纤毛的上皮。越来越多的证据也表明卵巢在卵巢癌的形成过程中起到的作用是局限的,仅仅是创造了一个不利的微环境,通过排卵时释放毒性物质到卵泡液中,从而引起了局部的炎性反应反应使得输卵管纤毛上皮发生恶性转变。低级别浆液性卵巢癌被广泛认为源自卵巢皮质囊肿经历苗勒氏转化,这类遗传性稳定的肿瘤一般都经历了囊肿-良性囊腺瘤-交界性肿瘤-囊腺癌的发展过程<sup>[11]</sup>。然而也有研究发现卵巢皮质囊肿也可以起源于输卵管纤毛细胞<sup>[12]</sup>。

对卵巢肿瘤二元论的深入认识不仅有助于上皮性卵巢癌的诊断和预后评价,同时为上皮性卵巢癌的治疗奠定了基础。一般认为I型肿瘤如果局限于卵巢时,可行输卵管卵巢切除术;如果肿瘤已经超出了卵巢组织,那么化疗对I型肿瘤效果不那么好,因此寻找针对晚期I型肿瘤的治疗方法是十分必要的,比如寻求针对信号通路的靶向治疗等。而对于II型肿瘤的防治,完全不同于I型。对于有卵巢癌家族史或BRAC1/2突变的女性可采取全子宫加双附件切除术;如能明确浆液性癌起源于输卵管伞部,那么单纯切除输卵管即可降低卵巢癌风险;晚期患者则采用化疗效果较好<sup>[13]</sup>。这个关于卵巢肿瘤形成的最新认识具有重要的临床意义,因为一旦确认早期上皮性卵巢癌源于输卵管或子宫内膜而不是卵巢,那么采取预防性的措施如输卵管切除术将可能在减少卵巢癌的发生中获得革命性的胜利<sup>[14]</sup>。

#### 4 干细胞假说

干细胞研究是目前上皮性卵巢癌最新、最具价值的研究方向。有研究证明,在小鼠卵巢中存在一群慢增殖的上皮细胞,能进行自我更

新,并且能表达大量乙醛脱氢酶1(acetaldehyde dehydrogenase 1, ALDH1),后者正是一种已知的干细胞标志物<sup>[15]</sup>。报道称近7.6%卵巢上皮细胞高表达ALDH,而高表达ALDH1的细胞均位于卵巢门区域,这个区域是血管神经进出卵巢的地方,而且覆盖的是卵巢表面上皮、间质上皮和伞部上皮的移行区。可见,卵巢门区域存在这样一部分具有干细胞特性的肿瘤细胞,在卵巢癌的发病过程中可能起到至关重要的作用。

有趣的发现是上皮性卵巢癌的卵巢门细胞伴随了特点的基因突变。事实上,TP53基因的突变和Rb1基因的改变分别在96%和67%的高级别浆液性卵巢癌中发生。研究人员通过关闭抑癌基因TRP53和Rb1,令卵巢门上皮细胞恶性转化,然后将其移植到小鼠体内,结果发现8只实验小鼠中有7只出现了转移性卵巢癌。为了检验TP53和Rb1基因缺失的原始卵巢上皮细胞的肿瘤形成性质,有研究将细胞进行了腹膜内及皮下的分别移植<sup>[16]</sup>。在腹膜内实验中,移植了卵巢门细胞后87%的样本发展为高级别浆液性腺癌,并表达CK8、WT1、PAX8、ER和ALDH1,特别的71%转移至肺部,而只有8%的样本在种植其余的卵巢上皮细胞后发展为卵巢癌,并可表达CK8、WT1和ER,但极少表达ALDH1和PAX8,亦不会发生转移。可以说,卵巢门细胞在TP53和Rb1基因缺失后转化潜能增加,很可能就是上皮性卵巢癌的起源细胞<sup>[16]</sup>。

大量的研究证实卵巢门位置上存在干细胞群,并能在排卵期后修复受损的卵巢组织,而这些细胞又很容易转化为肿瘤细胞<sup>[17]</sup>。同时该研究还发现卵巢门的细胞更新速度慢,并表达干细胞的肿瘤标志物如ALDH1、LGR5、LEF1、CD133和CK6B等<sup>[17]</sup>。同时我们的研究支持了移行区对于恶性转化的敏感性,因为该区域含有肿瘤干细胞。而且卵巢表面上皮细胞和假定的干细胞对排卵相关性炎性反应、不同的细胞因子、生长因子及活性氧等易感,这些损伤在静止状态的干细胞中聚集,一旦这类细胞受

到某种遗传因素改变后即可在卵巢内形成肿瘤<sup>[18]</sup>。而且有证据显示卵巢癌干细胞能够耐受持续的化疗作用, 并且使复发的肿瘤更具有化疗耐受性和侵袭性, 因为化疗一般是作用于快速分裂细胞<sup>[19]</sup>。总之认识上皮性卵巢癌的干细胞区域对于了解上皮性卵巢癌的发病机制及耐药性问题等十分重要。

相比其他的干细胞相关性肿瘤, 对上皮性卵巢癌干细胞的认识更加困难, 这是因为: 肿瘤异质性, 细胞来源不明确, 缺乏对正常卵巢干细胞的相关认识。尽管如此, 上皮性卵巢癌一旦被证实为肿瘤干细胞相关性疾病, 仍将为这一高侵袭性疾病的治疗带去历史性的改变。

## 5 结语

关于上皮性卵巢癌的发病机制目前仍无定论, 三大学说之间互不矛盾、相辅相成。为了解决这一重大难题, 仍需不断开展大量的实验室及临床研究。只有从病因学角度彻底认清上皮性卵巢癌的发生、发展过程, 才有望实现上皮性卵巢癌的早期诊断和有效治疗。

## [参 考 文 献]

- [1] LENGYEL E. Ovarian cancer development and metastasis [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177: 1053-1064.
- [2] SEIDMAN J D, YEMELYANOVA A, ZAINO R J, et al. The fallopian tube peritoneal junction: A potential site of carcinogenesis [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2010, 30: 4-11.
- [3] MCSORLEY M A, ALBERG A J, ALLEN D S, et al. Prediagnostic circulating follicle stimulating hormone concentrations and ovarian cancer risk [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(3): 674-679.
- [4] HUANG Y, JIN H, LIU Y, et al. FSH inhibits ovarian cancer cell apoptosis by up-regulating survivin and down-regulating PDCD6 and DR5 [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18: 13-26.
- [5] MERTENS-WALKER I, BOLITHO C, BAXTER R C, et al. Gonadotropin-induced ovarian cancer cell migration and proliferation require extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation regulated by calcium and protein kinase C  $\delta$  [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17: 335-349.
- [6] BLUMENFELD Z, VON WOLFF M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy [J]. *Human Reprod Update*, 2008, 14(6): 543-552.
- [7] CONIC I, DIMOV I, TASIC-DIMOV D, et al. Ovarian epithelial cancer stem cells [J]. *Scientific World J*, 2011, 11: 1243-1269.
- [8] AHMED A, ETEMADMOGHADAM D, TEMPLE J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary [J]. *J Pathol*, 2010, 221: 49-56.
- [9] KURMAN R J, SHIH I M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34: 433-443.
- [10] 申彦, 杨帆, 刘劲松. 卵巢浆液性癌的组织学分级与发病机制研究新进展 [J]. *中华病理学杂志*, 2011, 8(40): 508-510.
- [11] MIRJAJA K, CHRISTINA F, THOMAS M. The molecular fingerprint of high grade serous ovarian cancer reflects its fallopian tube origin [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 6571-6596.
- [12] LI J, ABUSHAHIN N, PANG S, et al. Tubal origin of "ovarian" low-grade serous carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24: 1488-1499.
- [13] 刘爱军, 韦立新, 陈乐真. 上皮性卵巢癌发病机制的研究进展 [J]. *军医进修学院学报*, 2011, 32(6): 671-674.
- [14] ROBERT J, KURMAN, and IE-MING S. Molecular Pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm [J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(7): 918-931.
- [15] DENG S, YANG X, LASSUS H, et al. Distinct expression levels and patterns of stem cell marker, aldehyde dehydrogenase isoform 1(ALDH1), in human epithelial cancers [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5, e10277.
- [16] FLESKEN-NIKITIN A, HWANG C I, CHENG C Y, et al. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem [J]. *Nature*, 495: 241-245.
- [17] VISVADER J E. Cells of origin in cancer [J]. *Nature*, 2011, 469: 314-322.
- [18] MOR G, YIN G, CHEFETZ I, YANG Y, et al. Ovarian cancer stem cells and inflammation [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(8): 708-713.
- [19] HU L, MCARTHUR C, JAFFE R B. Ovarian cancer stem-like side-population cells are tumorigenic and chemoresistant [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102: 1276-1283.

(收稿日期: 2013-10-17 修回日期: 2014-06-05)