

卵巢上皮性癌多起源学说的研究进展

王丽丽 综述 郭红燕* 审校

(北京大学第三医院妇产科, 北京 100191)

【内容提要】 卵巢上皮性癌是致死率最高的妇科恶性肿瘤, 缺乏有效的早期诊断及筛查方法是预后差的主要原因, 与卵巢上皮性癌的异质性及来源的多样性存在密切关系。传统的上皮性癌来源学说认为上皮性卵巢癌来自卵巢表面生发上皮, “第二苗勒管系统学说”对上述观点提出质疑, “二元论”学说彻底颠覆了传统的理论, 但上述理论均存在局限性。近年来, 卵巢上皮性癌多起源学说逐渐成为讨论热点。

【关键词】 卵巢上皮性癌; 输卵管来源; 多起源学说

中图分类号: R737.31

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2015)12-1117-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2015.12.018

Research Progress on Multiple Origins Theory of Epithelial Ovarian Carcinoma Wang Lili, Guo Hongyan. Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
Corresponding author: Guo Hongyan, E-mail: bysyghy@163.com

【Summary】 Epithelial ovarian carcinoma has the highest fatality rate among gynecologic malignant tumors. Lacking of effective early diagnosis and screening method are the main reasons for its poor prognosis. There is a close relationship between the heterogeneity of epithelial ovarian carcinoma and the diversity of cancerous origins. According to the traditional theory, epithelial ovarian carcinoma derives from germinal epithelium at ovarian surface. The “secondary Mullerian system” theory has challenged above view. This “dualism” theory completely subverts the traditional one. However, both of the theories have their limitations. In recent years, the multiple origins theory of epithelial ovarian carcinoma has gradually become a hot point of discussion.

【Key Words】 Epithelial ovarian carcinoma; Fallopian tube origin; Multiple origins theory

卵巢上皮性癌是致死率最高的妇科恶性肿瘤, 发生率低于宫颈癌和子宫内膜癌, 但死亡率却超过二者之和^[1]。由于缺乏有效的早期诊断技术, 70%~80% 的患者确诊时已是晚期, 5 年生存率始终徘徊在 30%~40%^[2]。经过多年不断的研究和探索, 人们逐渐认识到卵巢上皮性癌是一种高度异质性疾病: 相同组织学类型的卵巢上皮性癌却存在不同的生物学行为(即临床表现不同)、治疗效果, 预后也不尽相同。明确肿瘤起源有利于开展有针对性的早期诊断技术, 并为治疗提供靶点。近年来, 关于“卵巢上皮性癌来源”研究提出了新的观点: 即卵巢上皮性癌并非来自卵巢, 存在多种来源和不同的发病模式, 不能应用单一发病模式来解释。关于卵巢上皮性癌的来源, 目前主要有几种学说, 即传统的卵巢表面上皮化生学说、第二苗勒管系统起源学说、“二元论”^[3]及“多起源学说”。探讨卵巢上皮性癌的多起源性, 重新审视卵巢上皮性的发生与发展, 从

而寻找新的筛查手段, 以期一定程度上延缓甚至阻止疾病进展。本文对卵巢上皮性癌多起源学说做一综述。

1 卵巢表面上皮化生学说

该学说是卵巢上皮性癌发生的经典学说, 认为所有卵巢上皮性肿瘤均起源于卵巢表面上皮(ovarian surface epithelium, OSE)。OSE 可以向其下间质内陷, 形成“卵巢上皮包涵体(ovarian epithelium inclusion OEI)”。这些包涵体在局部因子(可能是甾体类激素)的影响下, 可继发生性改变, 最终转变成苗勒上皮, 并产生不同的细胞组织类型(浆液性、子宫内膜样、透明、黏液性和移行细胞), 在形态上分别对应输卵管、子宫内膜、胃肠道或宫颈黏膜和膀胱黏膜上皮。这些转变为苗勒上皮的 OEI 可以发生恶性转化, 最终形成相应类型的上皮性癌(浆液性、子宫内膜样和透明细胞癌)。该理

* 通讯作者, E-mail: bysyghy@163.com

论直观描述了肿瘤发生发展的过程,作为最为经典的学说被人们沿用至今。但本理论在以下几个方面受到质疑:①正常卵巢没有与卵巢癌相似的细胞成分,即未发现原位病变^[4]。②从组织学角度看,衬覆在卵巢表面的单层 OSE,在形态学上与浆液性、子宫内膜样、黏液性、透明细胞或 Brenner 细胞癌并不相似。③虽然卵巢皮质常见 OEI,但并没有确凿的证据表明它们可以向癌转化^[5]。④从临床表现上看,若病变起源于卵巢表面生发上皮,病变逐渐发展至远处播散,则容易采用特定肿瘤标记物或联合筛查手段早期诊断,但临床上大多数是病变广泛播散至盆腹腔、患者有临床症状就诊时才会发现。⑤卵巢上皮性癌和卵巢表面上皮在免疫表型上也有所不同。一些生物学印迹如 PAX8、PAX2 在大多数卵巢癌中表达,但在卵巢表面上皮中不表达^[6]。

2 第二苗勒管系统起源学说

具有苗勒表型的卵巢肿瘤可能来自卵巢旁的“第二苗勒系统”,而不是 OSE。Lauchlan^[7]在 1972 年首次提出这一理论。他将第一苗勒系统(子宫、宫颈和输卵管)除外的盆腹腔内所有苗勒管衍生的、器官外的上皮性结构都归入“第二苗勒系统”,包括 OSE、OEI、卵巢旁和输卵管旁囊肿、子宫内膜异位囊肿等。认为这些结构是苗勒上皮退行发育的残留物,可以形成与卵巢浆液性、黏液性囊腺瘤和子宫内膜异位肿瘤形态相似的卵巢外大肿瘤,继而恶变、增大,播散至卵巢组织。该理论表明卵巢上皮性肿瘤和苗勒管衍生来的肿瘤在形态学上的相似性,解释了第二苗勒系统与某些卵巢上皮性肿瘤在发生上的关系,对卵巢表面上皮学说提出了质疑。此理论的局限性在于:①真正具有浆液性、子宫内膜样和透明细胞形态学特点的前驱病变极少在输卵管旁和卵巢旁囊肿中出现;②Brenner 细胞肿瘤与尿路上皮相似,而尿路上皮非苗勒上皮起源。

3 输卵管起源及二元论

2002 年 Singer 等^[8]提出卵巢浆液性癌的二级分级系统,即卵巢浆液性癌分为低级别和高级别浆液性癌。近年研究表明,以往所谓的原发性卵巢癌中存在不同来源与表现的两类肿瘤,Shih 等^[3]将其称为 I 型癌与 II 型癌。I 型癌包括低级别浆液性癌与子宫内膜样癌、透明细胞癌以及黏液性癌等低级别恶性肿瘤,它们主要来自卵巢交界性肿瘤、子宫内膜异位或移行细胞巢。这些肿瘤呈惰性进展,镜下常见良性-交界性-癌的过渡。它们的遗传学相对稳定,拥有比较特异的基因突变(如 *k-ras*、*Braf*、*HER2* 和 *ErbB2*)。卵巢低级别浆液性腺癌属于 I 型

癌,在卵巢浆液性腺癌中约占 10%^[9],约 2/3 的病例有 *k-ras*、*Braf* 或 *ErbB2* 3 种基因之一的突变,其中以 *k-ras* 和 *Braf* 基因突变更为多见,TP53 突变仅见于 8% 的病例^[10]。II 型癌主要是高级别浆液性癌,还包括未分化癌以及癌肉瘤。它们恶性程度高,进展迅速,发现时多已广泛扩散。II 型癌不同病理类型间细胞形态与分子遗传学改变差异不大,具有更多的同质性,很难进行明确的区分^[11],80% 的 II 型癌有 TP53 突变,但极少有 *k-ras*、*Braf* 或 *ErbB2* 突变。表现高水平的染色体不稳定性与高 DNA 复制指数^[10]。

关于 II 型卵巢上皮性癌的来源,目前认为多起源于卵巢外组织,卵巢只是继发受累。“大部分高级别浆液性癌来自输卵管伞端”,这一观点是新的卵巢上皮性癌发病理论的核心内容。2001 年在遗传性 BRCA 突变携带者女性预防性附件切除标本中,研究人员从输卵管黏膜发现了一些高度近似于卵巢高级别浆液性腺癌的病变。2007 年 Lee 等^[12]首次在 BRCA 突变携带者的良性输卵管黏膜内发现一些 p53 免疫组织化学强阳性病灶——“p53 印迹(p53 signature)”,并提出这可能就是起源于输卵管伞端的卵巢和(或)腹膜(现统称为盆腔)高级别浆液性癌的潜在性前驱病变。2009 年 Kuo 等^[13]报道 70% 的散发性(非遗传性)卵巢和(或)腹膜高级别浆液性癌伴有输卵管浆液性上皮内癌(serous tubal intraepithelial carcinoma,STIC)和(或)输卵管上皮异型增生及 p53 印迹。Finch 等^[14]分析 159 例遗传性 BRCA 基因突变携带者行预防性输卵管和卵巢切除术的标本,7 例(4.4%)早期肿瘤,其中 6 例肿瘤累及输卵管。孔北华^[15]总结近 10 年来文献中 1200 多例行预防性输卵管和卵巢切除术患者的资料,结果显示,早期肿瘤的检出率为 6%~17%,这些肿瘤中大部分甚至全部定位在输卵管。Levanon 等^[16]的研究也证明 59% 的盆腔高级别浆液性癌中同时存在输卵管上皮内癌成分,其中 92% 存在于输卵管伞端,印证了输卵管伞端为卵巢上皮性癌起源之一的观点。

对于低级别浆液性癌,人们多认为可能起源于卵巢表面生发上皮,其发生可能遵循:OSE-OEI-良性浆液性囊腺瘤-交界性浆液性囊腺瘤-低级别浆液性癌^[5]。最新实验研究提示卵巢低级别浆液性腺癌可能来源于输卵管上皮,原因如下:①OEI 免疫表型与输卵管上皮相同,但不同于 OSE;②OEI 细胞成分与输卵管上皮相同但不同于 OSE^[4]。

“二元论模型”认为大部分高级别浆液性卵巢癌起源于输卵管伞端,“低级别浆液性癌”可能来源于卵巢表面生发上皮,也可能来自输卵管表面上

皮^[17]。这一理论的提出为卵巢癌的筛查和预防带来了新的希望。若能证实大部分卵巢上皮性癌起源于输卵管,则有卵巢癌家族史的女性预防性切除双侧输卵管即能起到预防作用,能大大提高生活质量;筛查手段也应变为立足于基础研究的探讨,而不是依赖影像学手段。但“二元论”最初依据卵巢浆液性癌提出,对浆液性癌研究更为透彻,对于其他类型卵巢癌研究甚少,从而对其他类型卵巢癌的早期诊断造成困难,且“二元论模型”只是一个初步框架,该体系仍需要大量临床试验加以支持。

4 多起源学说

卵巢上皮性癌存在多种组织学类型,不同组织学类型的卵巢上皮性癌起源可能不同,虽然存在较多的争议,但多起源学说的观点已逐渐被人们接受。

4.1 子宫内膜样癌和透明细胞癌的起源

子宫内膜样癌和透明细胞癌来源于异位内膜学说的依据首先是:透明细胞癌患者合并子宫内膜异位症高达 25% ~ 55%,并且在某些病例还可见到内膜异位灶向透明细胞癌过渡的病理学改变^[18],因此,有学者认为至少有一部分卵巢透明细胞癌是从异位子宫内膜恶变而来^[19]。

2010 年美国 *The New England Journal of Medicine* 发表的全基因分析结果表明,抑癌基因 *ARID1A* 基因突变不仅见于卵巢子宫内膜样癌和透明细胞癌组织,同时见于邻近的子宫内膜异位症癌前病灶,这有力地提示了异位子宫内膜是卵巢子宫内膜样癌和透明细胞癌的癌前病灶,是二者的起源。异位内膜在生物学上与正常内膜有本质不同,它们具有单克隆性,与伴随的癌具有相同的遗传学异常(即 *ARID1A* 突变和 *BAF250a* 蛋白的表达)^[20]。

Higashiura 等^[21]将内异症恶变分为以下几种:①卵巢上皮性癌,以卵巢透明细胞癌、子宫内膜样癌为主;②其他苗勒管肿瘤,如移行细胞癌、鳞状细胞癌和未分化癌;③肉瘤,以 ESS(子宫内膜间质肉瘤)、腺肉瘤为主。内异症恶变受累部位散在盆腔各处,有 79% 内异症恶变发生在卵巢,21% 发生于生殖系统以外部位(如乙状结肠、直肠、小肠,少见部位包括肝脏、后腹膜、坐骨神经等)^[18]。Somigliana 等^[22]报道发生在卵巢的内异症恶变肿瘤中卵巢透明细胞癌中最常见(35%),其次为卵巢子宫内膜样肿瘤(21%),提示我们卵巢透明细胞癌和卵巢子宫内膜样癌发生可能与异位子宫内膜有关。

子宫内膜样癌发生模式可能不止一种。van der Horst 等^[23]研究显示:Wnt/ β -catenin 这一信号通路的激活与子宫内膜癌的发生密切相关。在小鼠中敲除 *APC* 基因以激活 Wnt/ β -catenin 这一信号通路,

观察该类小鼠:约 87.2% 的小鼠在输卵管远端发现了信号通路被激活的表现,但是卵巢表面上皮细胞(OSEs)却未发现相应表现,其中 62.5% 的小鼠在输卵管远端及伞端发生子宫内膜样癌,16.3% 形成卵巢单纯上皮囊肿,后发展为子宫内膜样癌,和人类子宫内膜样卵巢癌的发生率是相似的。一定程度上提示“子宫内膜样卵巢癌起源于输卵管伞端”这一假设。

4.2 卵巢黏液性癌和移行细胞癌的起源

不同于浆液性肿瘤,卵巢黏液性肿瘤和移行细胞肿瘤不具有苗勒表型,而且卵巢黏液性肿瘤往往与胃肠道黏膜相似(胃肠道黏膜为非苗勒管来源),因此,很难用“第二苗勒系统学说”解释。卵巢黏液性肿瘤和移行细胞肿瘤存在密切相关性,约 1/5 的卵巢黏液性腺瘤中可见良性移行细胞巢(Walthard 细胞巢)成分,而很多移行细胞癌中同样含有黏液分化^[24],该研究认为卵巢黏液性癌和移行细胞肿瘤有一定联系,并可能起源于同一组织,即输卵管旁的非苗勒表型的 Walthard 细胞巢,但此方面的研究甚少,目前尚无定论。

卵巢黏液性癌的起源可能不止一种,大量临床病理学的深入研究表明:绝大多数(>90%)的卵巢黏液性癌为继发性,真正原发的卵巢黏液性癌所占比例<10%^[3],约 86% 的Ⅲ期和Ⅳ期卵巢黏液性癌都伴有腹膜假黏液瘤,而几乎所有的伴有腹膜假黏液瘤的卵巢肿瘤都为胃肠道特别是阑尾来源而不是卵巢原发的,其他常见的卵巢继发性黏液性癌包括来自结肠、胃、胆道和宫颈黏液性癌等^[25]。对于卵巢黏液性癌和移行细胞癌的起源还需要进一步研究。

4.3 某些特殊类型的卵巢上皮性癌起源

对于Ⅱ型卵巢上皮性癌中的未分化癌和癌肉瘤,目前有证据提示可能来源于卵巢表面生发上皮:Bosincu 等^[26]提出约半数的卵巢原发性间质肉瘤(primary ovarian stromal sarcoma)伴随子宫内膜异位或类似内膜间质的肉瘤样病变,或同时伴有前 2 项。其可能来源于卵巢子宫内膜异位,亦有可能是卵巢生发上皮向子宫内膜样上皮及间质分化。

“单克隆源学说”是卵巢癌肉瘤起源于卵巢表面上皮的依据。该学说认为癌与肉瘤成分间存在组织学过渡性表达及二者遗传学的重叠改变,体外培养癌细胞在特异性生长因子、基质、TGF- β 等信号作用下,可由上皮转变为间叶组织表型。实验研究表明小鼠实性癌肉瘤来源于上皮,在人体癌肉瘤也可观察到间叶组织表型^[27]。这几点表明癌肉瘤是上皮癌变时,上皮向间叶转变所致,同时提示卵巢癌肉瘤为卵巢上皮向间叶转变所致,为卵巢原发。

综上所述,高级别卵巢浆液性癌和低级别卵巢浆液性癌均可能来自输卵管。卵巢子宫内膜样癌和透明细胞癌起源于异位的子宫内膜;卵巢黏液性癌和移行细胞癌可能来自于卵巢旁的 Walthard 细胞巢,卵巢未分化癌和癌肉瘤可能来源于卵巢表面生发上皮,但相关研究甚少。卵巢上皮性癌的多起源学说可以一定程度上解释卵巢上皮性癌的异质性:不同起源的卵巢上皮性癌生物学行为不同、治疗效果及预后不同。

在临床工作中,“卵巢上皮性癌多来源于卵巢表面生发上皮”这一观点不能完全解释其转移特点:有的晚期卵巢上皮性癌患者局部卵巢很小病变或很表浅,却存在广泛转移和播散;Ⅱ型癌中“高级别浆液性癌来源于输卵管伞端”学说却可以对上述转移特点加以解释。因而采用影像学检查具有局限性,这也是早期筛查难度大的主要原因,提示我们应从其他途径寻找筛查手段。因此,临床上需要重新审视卵巢上皮性癌的发生和发展。

参考文献

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(7):225-249.
- Rose SL, Goodheart MJ, DeYoung BR, et al. P21 expression predicts outcome in p53-null ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(3):1028-1032.
- Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*, 2004, 164(5):1511-1518.
- Dubeau L, Drapkin R. Coming into focus: the nonovarian origins of ovarian cancer. *Annals of Oncol*, 2013, 24(8):28-35.
- 刘从容,郑文新. 卵巢癌发生机制研究进展. *中华病理学杂志*, 2011, 40(8):569-572.
- Waters L, Crumley S, Truong L, et al. PAX 2 and PAX 8: Useful marker for metastatic effusion. *J Clin Cytol and Cytopathol*, 2014, 58(1):105-122.
- Lauchlan SC. The secondary Mullerian system. *Obstet Gynecol Surv*, 1972, 27(3):133-146.
- Singer G, Kuman RJ, Chang HW, et al. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. *Rm J Pathol*, 2002, 160(4):1223-1228.
- Kuman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol*, 2008, 27(2):151-161.
- Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anal Pathol*, 2009, 16(5):267-282.
- 郭东辉,郑文新,申彦,等. 对卵巢浆液性癌的新认识. *诊断病理学杂志*, 2011, 18(4):308-310.
- 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(1):26-35.
- Kuo KT, Guan B, Feng Y. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Gynecol Oncol*, 2005, 97(1):219-222.
- Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(2):58-64.
- 孔北华. 卵巢上皮性癌的二元理论和卵巢外起源学说. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(4):310-313.
- Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serious ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol*, 2008, 26(32):5284-5293.
- Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *Hum Pathol*, 2011, 42(7):918-931.
- Stern RC, Dash R. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol*, 2001, 20(4):133-139.
- Ogawa S, Kaku T, Amada S, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinic pathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol*, 2000, 77(2):298-304.
- Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *New England J Med*, 2010, 363(16):1532-1537.
- Higashiura Y, Kajihara H, Shigetomi H, et al. Identification of multiple pathways involved in the malignant transformation of endometriosis (review). *Oncol Lett*, 2012, 4(1):3-9.
- Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, et al. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol*, 2006, 101(2):331-341.
- van der Horst PH, van der Zee M, Heijmans-Antonissen C, et al. A mouse model for endometrioid ovarian cancer arising from the distal oviduct. *Int J Cancer*, 2014, 135(5):1028-1037.
- Seidman JD, Khedrati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 32(11):1753-1760.
- 李杰,王立杰,相丽,等. 卵巢癌的二元论模型及细胞起源与发病机制. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(10):792-795.
- Bosincu L, Massarelli G, Cossu Rocca P, et al. Rectal endometrial stromal arising in endometriosis: report of a case. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44(6):890-892.
- 张众,李连宏,王华新,等. 癌肉瘤的上皮-间叶转变. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(1):79-81.

(收稿日期:2015-06-28)

(修回日期:2015-09-16)

(责任编辑:李贺琼)