

淺談次世代定序技術在子宮內膜異位症與子宮內膜異位症相關

之卵巢癌的應用

亞洲大學附屬醫院 檢驗科余志強主任

子宮內膜異位症是一種良性婦科疾病，會影響約 5%~10%的生育年齡婦女，引起慢性盆腔疼痛，經痛，性交困難和不孕症。子宮內膜異位組織學上的定義需要鑑定子宮內膜腺體和間質出現在子宮以外。目前有幾種理論認為子宮內膜異位症的發生是月經週期剝落的子宮內膜細胞逆流進骨盆腔，引發了一連串的發炎反應。此外，它可以具有附著和侵襲遠處器官發展成遠處病灶的能力。而最常見的部位包括卵巢，輸卵管，膀胱，直腸乙狀結腸和子宮肌層。另一種理論為腹腔含有未分化的細胞，受到有許多因子包括免疫異常、基因遺傳、和環境因子刺激後引起。近期的理論發現子宮內膜異位症的發病機制與骨髓幹細胞有關。Anglesio MS 等人利用外顯子組定序(Exome sequencing)發現在子宮內膜異位症患者中其深度浸潤的病灶發現了婦癌常見的致癌驅動突變(Cancer driver mutation)¹。另一方面，Noe M 等人利用微滴式數位核酸偵測系統技術鑑定了 19 個突變點，其中突變的位置位於上皮(Epithelial lesions)而非基質(Stromal lesions)。作者認為發展中的子宮內膜異位病變中的上皮和基質是來自不同的前驅細胞共同發育而成²。早在 1925 年，研究指出子宮內膜異位症與惡性轉化有關連性。其中在惡性轉化中的一個中間階段，稱為“非典型子宮內膜異位症”，如今，它在組織學上被歸類為組織異常性增生。值得注意的是子宮內膜異位被視為是一種癌前病變。根據台灣國家健康保險研究數據庫的研究結果顯示盆腔炎與子宮內膜異位症風險的關聯;盆腔炎的患者發生子宮內膜異位症的風險增加了三倍³。言而總之，子宮內膜異位症的成因與機轉迄今仍未明瞭，因此瞭解子宮內膜異位症病理機轉對於臨床治療非常重要。

子宮內膜異位症與 15%~50%的亮細胞(Clear-cell)和子宮內膜狀(Endometrioid)卵巢腫瘤有關，患有子宮內膜異位症的人轉變成卵巢癌可以增加 2 到 3 倍。與非子宮內膜異位相關的卵巢惡性腫瘤比較，子宮內膜異位相關的卵巢癌(Endometriosis-Associated Ovarian Cancer, EAOC)可能透過不同的機轉發展而成。另外，與非(EAOC 相比，EAOC 常常出現在較早的階段，並且為低度病變(Lower-grade lesions)。目前研究顯示，子宮內膜異位症婦女有較高的風險轉變成上皮性卵巢癌(Epithelial ovarian cancer)。另外，子宮內膜惡性轉化取決於多種因素，包括遺傳變異，激素和免疫因素。台灣的研究團隊證實了子宮內膜異位症與增加 EAOC 風險之間的關聯，認為子宮內膜異位症患者其 EAOC 風險可能更加明顯⁴。此外，利用台灣全國人口之世代研究數據亦顯示子宮內膜異位症患者罹患卵巢癌的風險增加了 4 倍⁵。分子機轉研究證明，亮細胞癌和子宮內膜狀癌直接源於子宮內膜異位病變。值得注意的是，來自同一亮細胞癌和子宮內膜狀癌的病患其前驅病兆及癌症病兆具有相同位點的 *ARID1A* 或 *PIK3CA* 基因突變。

次世代定序平台對於癌症的診斷，管理和治療以及預測用藥結果和反應有著重大影響⁶。次世代定序技術是一種可靠的方法，可用於檢測新型和罕見的體細胞突變。另外，次世

代定序技術已成功用於鑑定與癌症有關之基因突變其中亦包括婦科癌症，它可以作為診斷並協助癌症的個人化治療。此外，次世代定序技術對精準醫學和風險評估具有重大影響，包括早期診斷，預後以及治療選擇的方向。利用次世代定序技術進行基因檢測，可以找出於癌症有關之基因突變且能夠應用於預測病患是否未來有罹患癌症的可能性。近年來，次世代定序技術已被運用於子宮內膜異位症相關之卵巢癌的研究，例如利用全外顯子組定序(Whole-exome sequencing)或標基因定序(Targeted sequencing)來探討 EAO 患者的驅動基因突變變異^{7,8}。我們先前的研究利用平均定序深度為 1000x 的條件下針對 409 個與癌症相關的基因進行分析，以找出與 EAO 相關的致病驅動基因突變⁸。我們共找出 192 個突變位置會造成胺基酸改變，而這些突變分佈於 134 個癌症相關的基因。其中和癌症相關的變異在組織癌化之前就可以被發現。基於這些發現，若能夠確定從良性至惡變前病變的驅動基因突變可作為早期診斷和預防 EAO 的未來方向。除此之外，透過次世代定序技術可以精準的判定與疾病有關聯的基因突變，未來亦可以用來追蹤疾病發展情況。言而總之，因次世代定序技術迅速的發展讓我們可以更加深入瞭解子宮內膜異位症及 EAO 的分子機轉病因學以及具有致癌驅動突變的子宮內膜異位症癌化的風險有多高。相信未來針對此一常見疾病的精準醫學研究，將讓我們更了解如何針對不同患者提供更適切的治療方式。

參考文獻：

1. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlings HM, Lum A, Jones S, Senz J, Seckin T, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1835-1848.
2. Noë M, Ayhan A, Wang TL, Shih IM. Independent development of endometrial epithelium and stroma within the same endometriosis. *J Pathol*. 2018;245(3):265-269.
3. Tai FW, Chang CY, Chiang JH, Lin WC, Wan L. Association of Pelvic Inflammatory Disease with Risk of Endometriosis: A Nationwide Cohort Study Involving 141,460 Individuals. *J Clin Med*. 2018;7(11):379.
4. Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK. The Risks for Ovarian, Endometrial, Breast, Colorectal, and Other Cancers in Women With Newly Diagnosed Endometriosis or Adenomyosis: A Population-Based Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):968-976.
Lee WL, Chang WH, Wang KC, Guo CY, Chou YJ, Huang N, Huang HY, Yen MS, Wang PH. The Risk of Epithelial Ovarian Cancer of Women With Endometriosis May be Varied Greatly if Diagnostic Criteria Are Different: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(39):e1633.
5. Meldrum C, Doyle MA, Tothill RW. Next-generation sequencing for cancer diagnostics: a practical perspective. *Clin Biochem Rev*. 2011;32(4):177-195.
6. Wiegand KC, et al. (2010) ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 363(16):1532-1543.
7. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, Senz J, McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010;363(16):1532-1543.
8. Er TK, Su YF, Wu CC, Chen CC, Wang J, Hsieh TH, Herreros-Villanueva M, Chen WT, Chen

YT, Liu TC, et al. Targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of endometriosis-associated ovarian cancer. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(7):835-847.