

子宫内膜异位症恶变转化的时空演变机制及其转化医学研究进展

刘少璇¹, 赵蓉蓉¹, 陈佳¹, 贺晶^{2*}

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院妇科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年3月21日; 录用日期: 2026年4月16日; 发布日期: 2026年4月23日

摘要

背景与目的: 子宫内膜异位症和特定亚型卵巢癌, 即透明细胞癌与子宫内膜样癌(统称EAOC), 二者存在恶性转化的关联, 此为妇科肿瘤学中的核心议题之一。本文的目的在于对EAOC的流行病学特征进行系统梳理, 并从多维度重新构建一个从良性异位病灶向恶性肿瘤演进的“时空连续体”病理模型。核心内容: 该综述细致探究了不同高危表型的微环境演进差异: 深部浸润型病灶(DIE)的致密纤维化与缺氧驱动了代谢重编程, 而卵巢囊肿封闭微环境里的铁过载(iron overload)机制, 则清晰解释了芬顿(Fenton)反应引发的强氧化应激如何促使持续的DNA损伤以及脂质过氧化。在这样的组织微环境中, 以ARID1A基因突变作为关键的隐匿性基因组崩溃, 比组织学方面的非典型性变化出现得早许多。结合病灶局部出现的内分泌重编程情况, 其中包含芳香化酶异常高表达以及孕激素抵抗的情况, 突变克隆因而获得不可逆的增殖优势。此外, 借助最新的空间转录组学以及单细胞测序所提供的证据, 本文展现出一个由癌症相关成纤维细胞(CAFs)形成的物理屏障、巨噬细胞的极化情况以及补体系统的劫持状况共同交织而成的免疫逃逸网络。临床转化与展望: 借助多组学机制, 本文全面评测液体活检在早期监测方面的潜力, 精准分子分型所推动的靶向“合成致死”策略(比如EZH2/ATR抑制剂)以及特异性瓦解CAF与细胞外基质物理屏障的微环境重塑疗法在真实世界中的临床进展状况, 其目的在于为涵盖全生命周期的高危人群精准管理以及降期治疗提供具有前瞻性的转化医学指导。

关键词

子宫内膜异位症, 卵巢透明细胞癌, 子宫内膜样癌, 铁过载, 空间转录组学, 合成致死, 肿瘤微环境

Spatiotemporal Evolutionary Mechanisms and Translational Research Progress in the Malignant Transformation of Endometriosis: A Comprehensive Review

*通讯作者。

文章引用: 刘少璇, 赵蓉蓉, 陈佳, 贺晶. 子宫内膜异位症恶变转化的时空演变机制及其转化医学研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(2): 669-678. DOI: 10.12677/jcpm.2026.52170

Shaoxuan Liu¹, Rongrong Zhao¹, Jia Chen¹, Jing He^{2*}

¹Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Gynecology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: March 21, 2026; accepted: April 16, 2026; published: April 23, 2026

Abstract

Objective: The oncogenic link between endometriosis and specific ovarian cancer subtypes (clear cell and endometrioid carcinomas, collectively termed EAOC) remains a pivotal challenge in clinical management. This review aims to transcend the limitations of traditional morphological descriptions, reconstructing a “spatiotemporal continuum” model of EAOC pathogenesis through the lenses of microenvironmental constraints, molecular evolution, and translational medicine. **Mechanisms:** We systematically dissect the divergent microenvironmental drivers of high-risk phenotypes: the dense fibrosis and hypoxia in deep infiltrating endometriosis (DIE) that promote metabolic reprogramming, versus the iron overload effects within the enclosed microenvironment of endometriomas, detailing how Fenton reaction-induced oxidative stress drives continuous DNA damage and lipid peroxidation. Building upon this, the review focuses on the synergistic carcinogenic roles of early *ARID1A* mutation-triggered genomic crash—which precedes atypical histological changes—and local endocrine reprogramming (aromatase overexpression and progesterone resistance), granting mutant clones an irreversible proliferative advantage. Integrating recent spatial transcriptomics and single-cell sequencing evidence, we further unveil an immunosuppressive network orchestrated by the physical barriers of cancer-associated fibroblasts (CAFs), macrophage polarization, and the hijacking of the complement system. **Clinical Translation:** Anchored in these mechanisms, we evaluate the performance of “synthetic lethality” strategies (e.g., EZH2/ATR inhibitors) in real-world clinical trials for *ARID1A*-deficient EAOC, alongside emerging microenvironment-remodeling therapies aimed at dismantling the CAF-mediated physical barriers. Furthermore, secondary prevention strategies centered on liquid biopsy and the mitigation of retrograde menstruation are discussed to provide evidence-based references for early stratified intervention in high-risk populations.

Keywords

Endometriosis, Ovarian Clear Cell Carcinoma, Endometrioid Ovarian Carcinoma, Spatiotemporal Evolution, Iron Overload, *ARID1A* Mutation, Spatial Transcriptomics, Synthetic Lethality, Tumor Microenvironment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

子宫内膜异位症(Endometriosis, 以下简称内异症)作为一种影响全球约 10%育龄期女性的慢性、激素依赖性疾患, 其经典病理特征为子宫内膜腺体及间质组织在宫腔以外部位的异常种植与增殖[1]。在传统妇科学中, 内异症长期被界定为良性病变。然而, 随着大型流行病学及分子病理学研究的深入, 这一认知正经历范式转变: 内异症已被确诊为卵巢透明细胞癌(OCCC)和子宫内膜样癌(EnOC)等特定上皮性卵巢癌的独立且重要的前驱因素[2]。这两种上皮性卵巢癌在发病机制与分子图谱上表现出高度同源性, 现被

国际妇科病理学会统称为“子宫内膜异位症相关卵巢癌”(Endometriosis-Associated Ovarian Cancer, EAOC)。

阐明从良性异位内膜, 跨越形态学的非典型增生, 最终演进为侵袭性恶性肿瘤的完整转化机制, 是当前肿瘤学领域的重大科学问题。这一转化过程并非单一基因突变的瞬间跳跃, 而是囊括了盆腔解剖微环境设限、慢性炎症与铁过载诱导的基因组损伤, 以及单细胞层面免疫监视网络彻底崩溃的复杂多维级联反应。本综述旨在系统整合最新的临床流行病学数据、多组学分子机制及免疫重塑证据, 并进一步探讨“合成致死”策略在EAOC靶向干预中的转化医学前景, 以为高危患者的个体化管理提供坚实的循证理论支撑[3]。

2. EAOC 的流行病学概况与风险分层

内异症与上皮性卵巢癌(EOC)风险增加之间的关联, 已获得高级别循证医学证据的支持。然而, 这种致癌风险在患病人群中并非呈均质化分布, 而是表现出高度的组织学亚型特异性与临床表型异质性。

2.1. 组织学特异性与绝对风险的量化评估

在评估内异症的致癌风险时, 区分卵巢癌的组织学类型至关重要。一项基于犹他州人口数据库(涵盖78,893名确诊患者)的大规模匹配队列研究表明, 内异症女性罹患所有类型卵巢癌的总调整风险比(aHR)为4.20[4]。值得高度关注的是, 风险增幅极度集中于I型卵巢癌: 患者罹患OCCC与EnOC的aHR激增至7.48[4]。多项国际多中心病例对照研究及最新的荟萃分析独立证实了这一强关联[5][6]。相较之下, 内异症与起源于输卵管伞端的高级别浆液性卵巢癌(HGSC, 即II型卵巢癌代表)的流行病学关联极其微弱, 这从宏观层面印证了EAOC独特的苗勒管(Müllerian)起源谱系[7]。

2.2. 临床表型(Typology)对恶变风险的层级影响

内异症的病灶解剖分布、浸润深度及病理表型, 直接决定了其向恶性转化的生物学潜能。流行病学数据明确指出, 卵巢子宫内膜异位囊肿(Endometrioma)和深部浸润型内异症(DIE)是EAOC的最高危临床表型。合并卵巢囊肿或DIE的患者, 其罹患I型卵巢癌的aHR高达惊人的18.96[4][8]。然而, 这两种高危表型在致癌驱动机制与微环境构成上存在显著的病理生理学差异, 其向恶性转化的侧重点各有不同[9]。在严谨评估此关联时, 必须充分剥离并校正潜在的混杂因素, 如不孕症及其相关的持续排卵状态[10], 以及可能掩盖真实恶变风险的复方口服避孕药(COCs)使用史[11]。

3. 解剖微环境与病理演进的“时空连续性”: 卵巢囊肿与DIE的机制分化

从良性、具有周期性内分泌响应能力的异位内膜, 演变为具有间质侵袭力的恶性肿瘤, 是一个受限于特定盆腔解剖空间的复杂演进过程[12]。在此过程中, DIE的严重纤维化与卵巢内异囊肿的铁过载, 构成了两条特征迥异的微环境驱动路径。

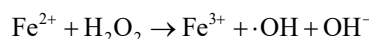
3.1. 深部浸润型内异症(DIE): 致密纤维化与缺氧驱动的代谢重编程

DIE病灶的核心微环境特征是极度增生的致密纤维组织[9]。在深部浸润病灶中, 异位腺体周围形成极其致密的胶原纤维化间质[9][13]。这种致密的纤维化不仅形成了阻挡免疫细胞浸润的物理屏障, 更因微血管生成的相对滞后造成了局部的严重慢性缺氧[14]。相较于囊肿内的氧化应激, DIE的恶变潜力更多地源于这种长期缺氧迫使异位细胞启动缺氧诱导因子(HIF-1 α)介导的代谢重编程[13][14]。这种由严重纤维化和机械压力主导的微环境, 极易诱导上皮-间质转化(EMT), 赋予变异细胞在早期更强的侵袭与存活选择性优势。

3.2. 卵巢内异囊肿：封闭物理边界内的铁过载与 Fenton 毒性放大

与 DIE 的纤维化缺氧微环境截然不同，卵巢内异囊肿的恶变高风险主要归因于其独特的封闭性囊性解剖结构以及由此引发的极端铁过载效应[15]。假包膜将周期性的内膜剥脱与出血完全禁锢于封闭的囊腔内[15][16]。

由于缺乏有效的引流通道，衰老红细胞在囊液中持续破裂，导致局部游离二价铁离子(Fe^{2+})浓度呈指数级攀升。在高浓度铁的催化下，微环境中的过氧化氢(H_2O_2)通过芬顿(Fenton)反应持续生成剧毒的羟基自由基($\cdot\text{OH}$):



羟基自由基直接攻击核酸骨架，诱发高频的 DNA 单/双链断裂及碱基氧化修饰(如 8-oxoG)。同时，其攻击细胞膜引发严重的脂质过氧化链式反应，生成的 4-羟基壬烯醛(4-HNE)等高活性脂质代谢产物可与 DNA 及抑癌蛋白形成共价加合物[15][17]。这种长达数年的无间断强氧化应激，彻底突破了上皮细胞的 DNA 损伤修复底线，成为驱动恶性转化的关键物理化学动力。

3.3. 隐匿的基因组崩塌与“非典型内异症”的形态学过渡

传统病理学观点认为，内异症恶变必须经历“非典型内异症”的形态学阶梯[18]。然而，Anglesio 等人的深度外显子组测序研究揭示：在完全缺乏非典型增生等任何恶性形态学特征的良好异位腺体上皮中，已高频存在 *ARID1A*、*PIK3CA* 和 *KRAS* 等明确的癌症核心驱动突变[19]。这确凿地表明，克隆性的基因组灾难远早于组织形态学上的非典型改变。这些携带有致癌突变的“隐匿性变异克隆”，在铁过载与缺氧的恶劣微环境中长期蛰伏并扩增。随着突变负荷累加，细胞最终在组织学上跨越临界点，表现为核显著增大的“不典型子宫内膜异位症”，并以此为桥梁突破良恶性边界，爆发为浸润性癌[20]。

4. 驱动恶性转化的核心分子网络：从表观遗传到内分泌重编程

在极其恶劣的微环境生境(Niche)中，异位内膜细胞为了生存，在表观遗传调控与局部内分泌稳态上发生了不可逆的重编程，这构成了 EAOC 发生的核心分子引擎。

4.1. *ARID1A* 突变的始动效应与激酶信号失控

在 EAOC 的多维分子图谱中，*ARID1A* 基因的体细胞失活突变被公认为最具特征性的早期驱动事件[21]。*ARID1A* 编码 SWI/SNF 染色质重塑复合物的关键靶向亚基(BAF250a)，负责通过滑动或重排核小体来调控靶基因的转录可及性。*ARID1A* 的克隆性丢失导致染色质三维结构发生严重错乱，不仅全面削弱了细胞的 DNA 损伤修复(DDR)能力，更使得细胞对微环境中的致癌应激信号异常敏感[22]。

然而，基因工程小鼠模型及体外类器官研究表明，单一的 *ARID1A* 突变通常不足以驱动上皮细胞发生彻底的恶性转化，其必须与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的异常激活发生致死性协同[23]。在 OCC 和 EnOC 中，编码 PI3K 催化亚基的 *PIK3CA* 基因高频发生激活型错义突变，或其负调控因子 *PTEN* 发生失活缺失。PI3K 通路的异常活化极大地促进了上皮细胞的有氧糖酵解(Warburg 效应)、细胞周期无休止运转，并赋予了细胞极强的抗凋亡能力。在缺乏 *ARID1A* 抑癌保护的背景下，PI3K 通路的持续过载直接驱动了非典型增生向浸润性癌的不可逆跨越[24]。

4.2. 局部内分泌重编程：芳香化酶异常高表达与孕激素抵抗

除了基因组水平的崩溃，EAOC 的发生高度依赖于病灶局部的“内分泌重编程”。在正常生理状态下缺乏雌激素合成能力的子宫内膜间质细胞，在异位病灶中却表现出 *CYP19A1* 基因的异常转录，导致局

部芳香化酶(Aromatase)呈现极高滴度表达[25]。异位微环境中的活化巨噬细胞分泌大量的前列腺素E₂(PGE₂), 强效启动了间质细胞内 *CYP19A1* 的转录; 随之原位合成的雌二醇(E₂)反过来又刺激环氧合酶-2(COX-2)的表达以进一步增加 PGE₂ 的合成。这一过程形成了一个极其顽固且极具破坏性的“局部高水平雌激素自我放大正反馈环路” [26]。

与无休止的雌激素刺激相对应的, 是异位病灶对孕激素(Progesterone)敏感性的显著钝化。分子表观遗传学揭示, 这种“孕激素抵抗”主要源于孕激素受体(特别是 PR-B 亚型)由于启动子区高甲基化等表观遗传沉默机制导致的显著下调[27]。孕激素介导的保护性、促分化及促凋亡拮抗作用的彻底丧失, 使得处于突变临界状态的异位上皮细胞完全暴露于无对抗的雌激素促增殖刺激之下, 极大加速了恶性克隆的扩增与演进。

5. 组织病理确诊金标准与分子表型可视化

免疫组织化学(IHC)标志物的动态演变不仅是病理医师在显微镜下进行鉴别诊断的“金标准”, 更是底层生化机制在组织形态学水平的可视化镜像。

5.1. 糖原代谢重编程与 HNF-1 β 的特异性过表达

OCCC 在形态学上最显著的特征是肿瘤细胞胞质内大量糖原的异常蓄积(呈现经典的“透明”胞质)以及鞋钉样细胞(Hobnailcells)的形成。驱动这一形态学巨变的核心转录因子是肝细胞核因子-1 β (HNF-1 β) [28]。在典型的内异症中, HNF-1 β 的表达处于极低水平。但在高铁毒性与持续缺氧的双重微环境应激下, HNF-1 β 的启动子区域受到强烈的表观遗传学去甲基化激活。HNF-1 β 的过表达不仅通过上调糖原合成酶促成了“透明细胞”表型的确立, 更关键的是, 它大幅上调了细胞的抗氧化基因表达, 赋予了变异细胞在剧毒微环境中的存活优势。因此, HNF-1 β 的弥漫性强阳性染色已被确立为鉴别 OCCC 与高级别浆液性癌(HGSC)的最核心 IHC 标志物[29]。

5.2. BAF250a 蛋白的克隆性丢失与类固醇受体衰减

受限于临床常规全外显子测序的成本与周期, IHC 检测 BAF250a (*ARID1A* 的蛋白产物)已成为临床病理学评估突变状态的可靠替代标准。连续切片研究揭示了极具启示意义的空间异质性演变: 从远离癌灶的典型内异症上皮的强阳性表达, 到非典型增生区域的斑片状减弱, 而一旦跨入浸润性癌区域, BAF250a 呈现出极其均一的“克隆性完全丢失”(Clonalloss) [30]。这一阶梯式丢失为 *ARID1A* 失活作为致癌早期事件提供了最直观的形态学铁证。

在类固醇受体方面, 病灶同样表现出进行性的空间丢失轨迹。当演进至非典型增生阶段时, PR (尤其是 PR-B)的核染色强度显著衰减; 而在最终形成的 OCCC 癌巢中, 极其罕见地表现出 ER 与 PR 的双阴性表达[31]。这提示 OCCC 在演进后期已完全摆脱了对雌激素的传统增殖依赖, 转而由激酶通路及代谢重编程全面接管。

6. 多组学前沿: 代谢重编程与空间组学维度的微环境解析

传统的基因组与转录组学主要揭示了细胞内部的突变特征, 而新兴的代谢组学(Metabolomics)与空间转录组学(Spatial Transcriptomics, ST)则以前所未有的高分辨率, 重构了 EAOC 微环境内的“代谢底物重排”与“细胞空间拓扑关系”。

6.1. 铁毒性下的脂质组学巨变与代谢成癌性

在卵巢囊肿独特的囊液微环境中, 代谢组学图谱呈现出极端的应激重编程特征。高分辨质谱分析显

示, 伴随高浓度游离铁与剧烈的 Fenton 反应, 囊液及肿瘤间质中的脂质代谢网络发生严重偏移[32]。特别是鞘脂(Sphingolipids)和特定多不饱和磷脂酰胆碱的丰度出现异常波动, 这些脂质不仅是细胞膜脂质过氧化的主要底物, 其代谢中间产物更是直接参与调控细胞凋亡的关键信号分子。

更为致命的是, 突变克隆为了在强氧化应激下存活, 进化出了特定的“代谢成瘾性”(Metabolic addiction)。研究发现, 携带 *ARID1A* 突变的 EAOE 细胞对谷氨酰胺(Glutamine)代谢及谷胱甘肽(GSH)合成途径产生了极度的依赖[33]。由于 SWI/SNF 复合物缺陷导致细胞内源性抗氧化基因(如 *SLC7A11*)转录受损, 这些肿瘤细胞必须疯狂摄取外源性氨基酸以维持氧化还原稳态。这种由基因突变驱动的特异性代谢脆弱性, 为开发针对 EAOE 异常代谢网络(如谷氨酰胺酶抑制剂)的靶向药物提供了坚实的组学理论依据。

6.2. 空间转录组学重构肿瘤 - 间质的物理互作网络

单细胞测序(scRNA-seq)打碎了组织结构以鉴定细胞亚群, 而空间转录组学(ST)则将这些亚群精准“锚定”回其原始的病理组织解剖坐标中, 揭示了内异症恶变过程中极具破坏性的空间排斥效应[34]。

ST 测序结果结合多重免疫荧光技术证实, 在 EAOE 的微环境中, 肿瘤细胞并非随机散布, 而是被一层由癌症相关成纤维细胞(CAFs)及特异性细胞外基质(ECM)构成的致密“间质滤泡”所包裹。在微观空间物理距离上, 表达耗竭标志物(如 PD-1⁺/TIM-3⁺)的效应 CD8⁺T 细胞被严格限制在这一致密的间质边界之外, 无法接触到肿瘤实质, 呈现出典型的“免疫排斥型(Immune-excluded)”肿瘤表型[35]。这种空间维度的组学证据深刻表明, EAOE 的免疫逃逸不仅依赖于细胞因子的生化抑制, 还有以基质重塑为核心形成严密且稳定的物理性免疫屏障。

7. 肿瘤微环境(TME)的重塑与免疫逃逸网络

恶性克隆的最终确立高度依赖于外部免疫微环境的系统性瘫痪。在内异症向 EAOE 转化的病理进程中, 局部微环境经历了从“炎症免疫激活”向“高度免疫耐受”的彻底反转。

7.1. 单细胞分辨率下的巨噬细胞极化与免疫荒漠化

随着单细胞转录组学(scRNA-seq)的应用, EAOE 复杂的免疫微环境得以被精确解构。最新多组学研究揭示, 在内异症向 EAOE 转化的过程中, 原本具有保护性的免疫微环境发生了彻底的荒漠化重塑[36]。

在异位病灶局部高浓度 PGE₂、TGF- β 及 IL-10 的长期诱导下, 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的表型发生了显著的转录重编程。它们从具有抗肿瘤及吞噬活性的经典活化型(M1 样), 极化为促进组织修复、血管生成及免疫耐受的替代活化型(M2 样) [37]。M2 样 TAMs 大量分泌趋化因子(如 CCL22)特异性招募调节性 T 细胞(Tregs), 并利用精氨酸酶 1(Arg-1)消耗微环境中的必需氨基酸, 直接导致效应 T 细胞的增殖停滞与功能萎缩。

7.2. 补体系统的异常劫持与体液免疫促癌转化

除了细胞免疫的瘫痪, 体液免疫成分的异常劫持同样是驱动恶性转化的关键。经典研究证实, 替代补体途径(Alternative Complement Pathway)在内异症及其相关的卵巢癌中发生了广泛且显著的改变[38]。

在 EAOE 微环境中, 特定的补体因子被异位上皮细胞和 TAMs 异常高表达。过度激活的补体级联反应不仅未能裂解肿瘤细胞, 反而产生大量的过敏毒素(如 C3a 和 C5a)。这些毒素作为强效趋化因子, 源源不断地招募髓源性抑制细胞(MDSCs)进入病灶, 进一步夯实了促癌的免疫抑制基质屏障[38] [39]。此外, 严重的缺氧微环境稳定了低氧诱导因子(HIF-1 α), 转录激活血管内皮生长因子(VEGF), 不仅保障了肿瘤的正常增殖, 更直接阻滞了树突状细胞(DCs)的成熟。

8. 走向临床的转化医学：靶向干预与真实世界试验证据

建立在精细突变图谱与组学机制之上的最终目标，是推动 EAOC 靶向干预的临床转化。目前，多项针对特定分子缺陷的真实世界 II/III 期临床试验正在重塑该疾病的治疗格局。

8.1. 针对 ARID1A 缺陷的“合成致死”临床管线推进

将 ARID1A 缺失这一劣势转化为“合成致死”(Synthetic Lethality)靶点，是当前妇科肿瘤领域的突破口。由于 ARID1A 缺陷导致细胞高度依赖残存的表现遗传复合物(如 EZH2)与 DNA 损伤校验点(如 ATR 激酶)，多款小分子抑制剂已从实验室走向临床。

在表现遗传靶向方面，高选择性 EZH2 抑制剂 Tazemetostat (他泽司他)已在针对复发性或难治性 EAOC 的早期临床试验中展现出可控的安全性和初步的客观缓解率(ORR) [22] [33]。在 DDR 靶向方面，ATR 抑制剂(如 Ceralasertib)单药或联合 PARP 抑制剂的伞形临床试验(Umbrella trials)正在全球顶级肿瘤中心招募患者。通过阻断 ATR 激酶诱发不可逆的有丝分裂灾难，为打破传统铂类化疗在 OCCC 中普遍存在的原发性耐药僵局带来了颠覆性的曙光。

8.2. 精准分型驱动的免疫检查点阻断(ICB)治疗

尽管卵巢癌普遍被认为是免疫“冷”肿瘤，但 EAOC 基于其独特的分子分型，在免疫治疗中展现出了高度的异质性靶向空间。在 EnOC 中，存在约 10%~15%的错配修复缺陷(MMRd/MSI-H)亚型。这部分患者因极高的肿瘤突变负荷(TMB)和丰富的新生抗原，成为免疫检查点抑制剂的绝佳候选人群。

基于 KEYNOTE-158 系列临床试验的泛癌种数据，PD-1 单抗(Pembrolizumab, 帕博利珠单抗)已被 FDA 正式批准用于治疗包括 EnOC 在内的所有 MSI-H/dMMR 晚期实体瘤[39]。对于这部分 EAOC 患者，将 ICB 纳入一线维持治疗或复发后的核心挽救方案，已成为当前 NCCN 等国际权威指南的明确共识。

8.3. 靶向基质物理屏障：瓦解 CAF 介导的免疫排斥

建立在空间转录组学(ST)揭示的肿瘤-间质互作网络之上，由癌症相关成纤维细胞(CAFs)及特异性细胞外基质(ECM)构成的致密间质被证实是阻断效应 T 细胞浸润及药物穿透的核心物理屏障[34] [35] [40]。在转化医学层面，破除这一物理结构已成为逆转 EAOC “免疫排斥性”表型、提升现有疗法效能的极具潜力的干预方向。

首先，靶向 CAFs 表面特定标志物的疗法正在兴起[41]。利用成纤维细胞激活蛋白(FAP)抑制剂，能够特异性地消耗肿瘤微环境中的活化成纤维细胞，从细胞层面瓦解这一物理隔离带[41]。

其次，针对细胞外基质的破坏性酶类药物展现出良好的应用前景。CAF 通过重塑并大量分泌 ECM 成分(如胶原蛋白)，导致肿瘤间质呈现高硬度与高流体静压[40]。采用重组透明质酸酶或基质金属蛋白酶(MMPs)调节剂，可有效降解过度沉积的基质网络。这种“微环境减压”策略不仅能促使效应 T 细胞突破屏障向肿瘤实质深处浸润，还能大幅改善传统铂类化疗药物在组织内的递送与渗透效率[40]。

最后，联合用药策略有望打破治疗僵局。将靶向 CAF 或 ECM 的基质重塑药物与免疫检查点阻断(ICB)疗法联合使用，能够抑制由于 FAP + CAF 分泌细胞因子而造成的免疫抑制微环境[41]。这一策略从结构与生化双重维度重塑微环境，将 EAOC 从对免疫治疗不敏感的“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤，为克服免疫耐药提供了全新的转化医学解决思路[40] [41]。

8.4. 溯源阻断：二级预防策略与液体活检前沿

面对明确的致病链条，Vercellini 等人强烈呼吁，对于确诊卵巢囊肿的高危年轻患者，应采取以“停

止月经”为核心的二级预防(Secondary Prevention)策略[42]。通过长期连续使用低剂量孕激素或口服避孕药，从源头上阻断排卵与逆行经血，彻底切断“红细胞蓄积-铁过载-DNA损伤”的致癌源头。

在无创监测方面，循环肿瘤DNA(ctDNA)和外泌体微小RNA(miRNAs)的深度测序为EAOC的早期预警提供了极具潜力的工具。对于携带大体积囊肿或超声提示高危特征的患者，临床应缩短随访周期并积极评估预防性手术指征。探索针对高危分子特征亚群的特异性化学预防(Chemoprevention)，是未来临床降期EAOC的关键探索方向。

9. 结论

综上所述，子宫内膜异位症转变为卵巢癌并非是单一的基因突变现象，而是在特定解剖空间里，由慢性氧化应激推动，历经数十年逐步发展形成的多维“时空连续体”。在此演进过程中，深部浸润型病灶(DIE)的致密纤维化与缺氧重编程，以及卵巢囊肿内铁过载驱动的强氧化应激，构成了具有高度异质性的微环境促癌路径。EAOC的发病机制呈现出较高的系统复杂性，这体现在早期ARID1A缺失致使染色质重塑失去控制，以及空间微环境中由纤维化间质和免疫细胞极化构建而成的逃逸系统等方面。

未来的研究需要突破单一组学的限制，借助空间组学与药理基因组学相互交叉的技术手段，来更为深入地解析肿瘤克隆演进过程中的代谢薄弱之处。在临床领域开发借助液体活检构建的极早期预警模型，且系统地推进针对SWI/SNF复合物缺陷情况的“合成致死”联合疗法之外，开发旨在特异性瓦解CAF及细胞外基质(ECM)物理屏障的微环境重塑策略，将成为突破当下免疫治疗与化疗耐药瓶颈的另一关键所在。最后借助溯源干预与精准医疗的深度结合，我们极有可能实现从“消极应对晚期癌变的治疗”到“积极阻止癌变演进轨迹”的临床层面转变，进而为高危人群带来更高生命质量的长期生存获益。

参考文献

- [1] Pejovic, T., Thisted, S., White, M. and Nezhat, F.R. (2020) Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (EAOC). In: Deligdisch-Schor, L. and Mareş Miceli, A., Eds., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer International Publishing, 73-87. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38474-6_5
- [2] Terry, K.L., Harris, H.R. and Missmer, S.A. (2024) Endometriosis and Ovarian Cancer. *JAMA*, **332**, 2116-2117. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.21905>
- [3] Buisccioni, A. (2024) Factors in Malignant Transformation of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review. *Gynecological Endocrinology*, **40**, Article 2409911.
- [4] Barnard, M.E., Farland, L.V., Yan, B., Wang, J., Trabert, B., Doherty, J.A., et al. (2024) Endometriosis Typology and Ovarian Cancer Risk. *JAMA*, **332**, 482-489. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.9210>
- [5] Sarria-Santamera, A., Khamitova, Z., Gusmanov, A., Terzic, M., Polo-Santos, M., Ortega, M.A., et al. (2022) History of Endometriosis Is Independently Associated with an Increased Risk of Ovarian Cancer. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article 1337. <https://doi.org/10.3390/jpm12081337>
- [6] Ioannidou, A., Sakellariou, M., Sarli, V., Panagopoulos, P. and Machairiotis, N. (2025) New Evidence about Malignant Transformation of Endometriosis—A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 2975. <https://doi.org/10.3390/jcm14092975>
- [7] Chiaffarino, F., Cipriani, S., Ricci, E., Esposito, G., Parazzini, F. and Vercellini, P. (2024) Histologic Subtypes in Endometriosis-Associated Ovarian Cancer and Ovarian Cancer Arising in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Sciences*, **31**, 1642-1650. <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01489-9>
- [8] Sun, Y. and Liu, G. (2021) Endometriosis-Associated Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Special Entity? *Journal of Cancer*, **12**, 6773-6786. <https://doi.org/10.7150/jca.61107>
- [9] Koninckx, P., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A., Gomel, V. and Martin, D. (2021) The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 646393.
- [10] Leone Roberti Maggiore, U., Chiappa, V., Ceccaroni, M., Roviglione, G., Savelli, L., Ferrero, S., et al. (2024) Epidemiology of Infertility in Women with Endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **92**, Article 102454. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102454>
- [11] Gersekowski, K., Ibiebele, T.I., Doherty, J.A., Harris, H.R., Goodman, M.T., Terry, K.L., et al. (2023) Folate Intake and

- Ovarian Cancer Risk among Women with Endometriosis: A Case-Control Study from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **32**, 1087-1096. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-23-0121>
- [12] Yachida, N., Yoshihara, K., Yamaguchi, M., Suda, K., Tamura, R. and Enomoto, T. (2021) How Does Endometriosis Lead to Ovarian Cancer? The Molecular Mechanism of Endometriosis-Associated Ovarian Cancer Development. *Cancers*, **13**, Article 1439. <https://doi.org/10.3390/cancers13061439>
- [13] Wendel, J.R.H., Wang, X. and Hawkins, S.M. (2018) The Endometriotic Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer. *Cancers*, **10**, Article 261. <https://doi.org/10.3390/cancers10080261>
- [14] Markov, D., Poryazova, E., Raycheva, R. and Markov, G. (2024) Expression of Hif-1 α , Ki67, SMA and E-Cadherin in Endometriosis, Endometrial and Ovarian Carcinoma. *Folia Medica*, **66**, 97-103. <https://doi.org/10.3897/folmed.66.e112757>
- [15] Yamaguchi, K., Mandai, M. and Oura, T. (2019) Potential Scenarios Leading to Ovarian Cancer Arising from Endometriosis. *Cancer Science*, **110**, 1812-1819.
- [16] Wyatt, J., Fernando, S.M., Powell, S.G., Hill, C.J., Arshad, I., Probert, C., *et al.* (2023) The Role of Iron in the Pathogenesis of Endometriosis: A Systematic Review. *Human Reproduction Open*, **2023**, hoad030. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad033>
- [17] Steinbuch, S.C., Lüß, A., Eltrop, S., Götte, M. and Kiesel, L. (2024) Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: From Molecular Pathologies to Clinical Relevance. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 4306. <https://doi.org/10.3390/ijms25084306>
- [18] Falcone, F. (2024) Atypical Endometriosis: A Comprehensive Systematic Review of Pathological Patterns and Diagnostic Challenges. *Diagnostics*, **14**, Article 1100.
- [19] Anglesio, M.S., Papadopoulos, N., Ayhan, A., Nazeran, T.M., Noë, M., Horlings, H.M., *et al.* (2017) Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *New England Journal of Medicine*, **376**, 1835-1848. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1614814>
- [20] Voigt, P.C., Chaudhari, A., Tsai, S., Milad, M.P. and Yang, L.C. (2025) Atypical Endometriosis and the Progression to Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: An Updated Review. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, **37**, 215-220. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000001043>
- [21] Wiegand, K.C., Shah, S.P., Al-Agha, O.M., Zhao, Y., Tse, K., Zeng, T., *et al.* (2010) *ARID1A* Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *New England Journal of Medicine*, **363**, 1532-1543. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1008433>
- [22] Pejovic, T., Cathcart, A.M., Alwaqfi, R., Brooks, M.N., Kelsall, R. and Nezhat, F.R. (2024) Genetic Links between Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer—A Narrative Review (Endometriosis-Associated Cancer). *Life*, **14**, Article 704. <https://doi.org/10.3390/life14060704>
- [23] Samartzis, E., Noske, A., Dedes, K., Fink, D. and Imesch, P. (2013) *ARID1A* Mutations and PI3K/AKT Pathway Alterations in Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 18824-18849. <https://doi.org/10.3390/ijms140918824>
- [24] Mandai, M., Matsumura, N., Baba, T., Yamaguchi, K., Hamanishi, J. and Konishi, I. (2011) Ovarian Clear Cell Carcinoma as a Stress-Responsive Cancer: Influence of the Microenvironment on the Carcinogenesis and Cancer Phenotype. *Cancer Letters*, **310**, 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.06.039>
- [25] Bulun, S.E., Yilmaz, B.D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., *et al.* (2019) Endometriosis. *Endocrine Reviews*, **40**, 1048-1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
- [26] Calmon, M.S., Lemos, F.F.B., Silva Luz, M., Rocha Pinheiro, S.L., de Oliveira Silva, L.G., Correa Santos, G.L., *et al.* (2024) Immune Pathway through Endometriosis to Ovarian Cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, **15**, 496-522. <https://doi.org/10.5306/wjco.v15.i4.496>
- [27] Marquardt, R.M., Kim, T.H., Shin, J. and Jeong, J. (2019) Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3822. <https://doi.org/10.3390/ijms20153822>
- [28] Kato, N., Sasou, S. and Motoyama, T. (2006) Expression of Hepatocyte Nuclear Factor-1Beta (HNF-1Beta) in Clear Cell Tumors and Endometriosis of the Ovary. *Modern Pathology*, **19**, 83-89. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800492>
- [29] Köbel, M., Kalloger, S.E., Carrick, J., Huntsman, D., Asad, H., Oliva, E., *et al.* (2009) A Limited Panel of Immunomarkers Can Reliably Distinguish between Clear Cell and High-Grade Serous Carcinoma of the Ovary. *American Journal of Surgical Pathology*, **33**, 14-21. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e3181788546>
- [30] Ayhan, A., Mao, T., Seckin, T., Wu, C., Guan, B., Ogawa, H., *et al.* (2012) Loss of *ARID1A* Expression Is an Early Molecular Event in Tumor Progression from Ovarian Endometriotic Cyst to Clear Cell and Endometrioid Carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, **22**, 1310-1315. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31826b5dce>

-
- [31] Lin, Y. (2008) Hormone Receptor Expression in Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Gynecologic Oncology*, **109**, 351-356.
- [32] Tzelepi, V., Gika, H., Begou, O. and Timotheadou, E. (2023) The Contribution of Lipidomics in Ovarian Cancer Management: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13961. <https://doi.org/10.3390/ijms241813961>
- [33] Wu, S., Fukumoto, T., Lin, J., Nacarelli, T., Wang, Y., Ong, D., *et al.* (2021) Targeting Glutamine Dependence through GLS1 Inhibition Suppresses Arid1a-Inactivated Clear Cell Ovarian Carcinoma. *Nature Cancer*, **2**, 189-200. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00160-x>
- [34] Ma, Z. (2021) Spatial Transcriptomics Reveals a Distinct Tumor Microenvironment in Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 748446.
- [35] Han, Y., Zhang, L., Sun, D., Cao, G., Wang, Y., Yue, J., *et al.* (2025) Spatiotemporal Analyses of the Pan-Cancer Single-Cell Landscape Reveal Widespread Profibrotic Ecotypes Associated with Tumor Immunity. *Nature Cancer*, **6**, 1880-1898. <https://doi.org/10.1038/s43018-025-01039-5>
- [36] Luo, X. (2024) Tumor-Intrinsic B4GALNT3 Expression Drives a Protective Immune Microenvironment in Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Translational Cancer Research*, **13**, 2520-2533.
- [37] Shibuya, A. (2024) Synthetic Lethality-Targeted Therapies for ARID1A-Deficient Cancers: State of the Art. *Journal of Gynecologic Oncology*, **35**, e25.
- [38] Caumanns, J.J., Wisman, G.B.A., Berns, K., van der Zee, A.G.J. and de Jong, S. (2018) ARID1A Mutant Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Clear Target for Synthetic Lethal Strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1870**, 176-184. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.07.005>
- [39] Marabelle, A., Le, D. and Ascierto, P. (2020) Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1-10.
- [40] Masuda, H. (2025) Cancer-Associated Fibroblasts in Cancer Drug Resistance and Cancer Progression: A Review. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 341. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02566-x>
- [41] Lee, H.H. and Al-Ogaili, Z. (2025) Fibroblast Activation Protein and the Tumour Microenvironment: Challenges and Therapeutic Opportunities. *Oncology Reviews*, **19**, Article ID: 1617487. <https://doi.org/10.3389/or.2025.1617487>
- [42] Vercellini, P., Bandini, V., Viganò, P., Di Stefano, G., Merli, C.E.M. and Somigliana, E. (2023) Proposal for Targeted, Neo-Evolutionary-Oriented, Secondary Prevention of Early-Onset Endometriosis and Adenomyosis. Part I: Pathogenic Aspects. *Human Reproduction*, **39**, 1-17. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead229>