

## 年度盘点—妇科肿瘤生殖学

## 2025年,子宫内膜癌保育治疗迎来新发展

王建六 王益勤

妇科肿瘤生殖学是妇科肿瘤与生殖医学深度交融的交叉学科,其核心目标是在不影响肿瘤治疗效果的前提下,最大限度地保留患者的生育能力。子宫内膜癌发病率持续上升,并随着女性生育年龄普遍推迟、代谢综合征患病增加,呈年轻化趋势。年轻的早期子宫内膜癌患者的生育功能保护应引起高度重视。2025年,国内外学者对子宫内膜癌保留生育功能诊疗相关基础机制、诊断新技术、治疗新方案及生殖助孕等方面进行了大量研究,取得了一系列新的进展,现总结如下。

## 保育治疗药物作用机制研究

孕激素治疗是子宫内膜癌患者保留生育功能治疗的首选,而孕激素耐药是限制保育治疗成功率的核心瓶颈。

北京大学人民医院团队围绕代谢综合征与孕激素耐药的关系展开系列探究。其首次揭示了代谢-间质信号轴(OLR1/FOXMI/FGF19)在孕激素耐药中的驱动作用,上皮细胞脂代谢紊乱,而成纤维细胞呈现氧化应激特征,二者形成旁分泌环路促进耐药;抗氧化剂白藜芦醇纳米制剂可有效阻断该轴,恢复孕激素敏感性。

在多胺及脂肪酸代谢方面,该团队发表于 *Nat Commun* 的研究揭示了油酸驱动子宫内膜癌进展的新机制,即代谢综合征患者血清及肿瘤组织中多胺代谢物,油酸显著升高;油酸结合并稳定 HOXB9 蛋白,HOXB9 进而结合 ODC1(多胺合成限速酶),导致多胺累积,促进肿瘤进展。在糖代谢方面,高糖环境通过 YY1-糖酵解轴促进子宫内膜癌细胞干性及治疗耐药;基于此,研究人员开发了共载 Pt(IV)与 YY1 siRNA 的活性氧响应纳米颗粒,在糖尿病 PDX 模型中显示出协同抗肿瘤效应。

在孕激素受体的调控机制方面,北京大学人民医院团队鉴定出 FOXA2 是 PR 的关键上游转录因子,FOXA2 直接结合 PR 启动子激活其转



王建六

录,增强子宫内膜癌细胞对 MPA 的敏感性,而临床上脂肪酸合成酶抑制剂奥利司他可上调 FOXA2 及 PR 表达,协同增效 MPA 作用。上海市第十人民医院团队发表在 *Sci Transl Med* 的研究,发现胆固醇与孕激素竞争结合孕激素受体 B 亚型 (PRB) 的配体结合域,干扰 PRB 磷酸化及核转位,阻断孕激素信号传导。

此外,华盛顿大学研究团队发现,胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 激动剂能够增强孕激素的疗效,其机制在于诱导膜表面受体 GLP-1R 的表达,并显著上调核受体 PR 以及膜受体 PGRMC1/2 的表达水平。此外,山东大学齐鲁医院团队从细胞外基质 (ECM) 的角度,发现子宫内膜癌中 ECM 的硬度显著升高,其通过 ROCK1/YAP1 轴驱动肿瘤进展,而抑制 ROCK1 则能够恢复对孕激素治疗的敏感性。以上研究人员对代谢等微环境重塑及受体转录调控的机制解析,均为破解孕激素耐药提供了全新的潜在干预靶点。

## 诊断与病情评估新技术研发

目前子宫内膜的病理和容受性评估主要依靠有创地组织活检病理,尚缺乏无创评估手段,以及疗效预判指标。

华中科技大学同济医学院附属同济医院团队研发了 CDO1、AJAP1、GALR1 三基因甲基化子宫内膜癌诊断技术。其作为国际上首款获批上市的检测产品(国械注准 20253400185),灵敏度 92.27%,特异度 91.90%,有助



王益勤

于提高诊断精准率,并减少传统组织活检带来的有创伤害。

北京大学人民医院团队发表于 *Int J Surg* 的研究,基于 T2-MRI 影像组学构建了孕激素敏感性的预测模型,筛选得到 10 个核心特征,构建的影像组学评分在训练集与验证集 AUC 分别达 0.841 与 0.873;并通过转录组分析进一步揭示细胞外基质重构参与敏感性的调控。

另一项研究首次揭示瘤内菌群与孕激素敏感性的关联,即对治疗敏感的患者,其瘤内菌群富含产丁酸盐菌,丁酸通过下调 C1SD1 基因,诱导癌细胞发生铁死亡,从而增强肿瘤对孕激素的敏感性。此外,北京协和医院团队从蛋白质组学角度探索了保育治疗后子宫内膜容受性的无创评估策略,通过比较子宫内膜“容受期”与“容受前期”两组患者,匹配其子宫内膜组织、血清及尿液样本的蛋白质组学结果,发现血清差异蛋白富集于胆固醇代谢、免疫及凝血相关通路,尿液差异蛋白富集于免疫及代谢通路;基于血清蛋白(APOA、IGKV1-16、FGB)和尿液蛋白(MDK、MAN1C1)构建的预测模型 AUC 分别达 0.895、0.967。该研究首次证实血清与尿液蛋白质组可反映子宫内膜功能状态,为保育治疗后容受性评估提供了新的无创检测策略。以上影像组学、微生物组学及蛋白质组学技术为无创与精准评估提供了多维度的新工具。

## 分子特征指导保育治疗

分子分型已从预后判断走向治疗

决策指导。

北京大学人民医院团队分析了保育治疗患者不同分子亚型的临床特征与治疗结局,发现 MMRd 患者对孕激素反应欠佳,但联合 PD-1 抑制剂后 6 例均实现完全缓解;POLEmut 患者虽然完全缓解率高达 90.9%,但复发率达 40%。该研究首次系统报道了非 NSMP 亚型患者的个体化治疗路径。同样,郑州大学第一附属医院团队也发现 p53abn 与 MMRd 亚型完全缓解率较低(33.3%、37.5%),疾病进展风险率较高(44.4%、37.5%),且复发率高于 POLEmut 与 p53wt 亚型。

中国抗癌协会子宫体肿瘤专委会牵头发布的《基于分子特征的子宫内膜癌保留生育功能诊治中国专家共识》,也提出将分子分型纳入保育治疗前评估体系,并据此制定个体化治疗方案。此外,FEMUS 前瞻性、多中心、伞式临床试验(NCT07319429)正式启动,旨在分别为 POLEmut、MMRd、NSMP 分子亚型制定个体化治疗方案,并基于生物标志物特征建立的孕激素敏感性预测模型,分别给与 ICI 单药、ICI 联合孕激素、孕激素以及 GnRHa 联合来曲唑治疗方案并探究疗效。该研究结果有望推动分子分型指导保育治疗进入新阶段。

上述多中心研究及临床试验进一步凸显了分子分型在保育人群中的应用价值。

## 创新治疗方案探索

北京大学人民医院团队的一项队列研究,首次提出抗雌激素联合降糖/降脂/降压的“一抗三降”方案并探索了其临床价值。结果显示,使用二甲双胍是缓解时间的独立保护因素(HR=1.337),且合并胰岛素抵抗(HR=1.888)或糖尿病(HR=2.749)的患者从二甲双胍联合治疗中获益最显著。该研究为合并代谢异常的保育人群提供了“肿瘤-代谢共治”的循证依据。

(下转第 10 版)