

## 文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003238

## PIK3CA 相关过度生长谱研究新进展

张 静<sup>1</sup>, 朱 静<sup>2</sup>, 冷 洁<sup>1</sup>, 吴 英<sup>1</sup>, 程昕然<sup>1</sup>

(1. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院儿童内分泌与遗传代谢科, 成都 611731;

2. 重庆医科大学附属儿童医院儿童发育与疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400015)

**【摘要】**PIK3CA 相关过度生长谱 (PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS) 是由于胚胎时期 PIK3CA 基因激活突变导致的遗传性疾病, 属于嵌合体突变, 是引起节段性过度生长的常见原因之一。由于 PROS 的异质性, 其发病率被严重低估, 因而此病的临床表现、诊断、管理尤其困难。通过对 PROS 的早期识别、诊断、PI3K/AKT 通路异常的发病机制以及围绕该信号通路的治疗方法等研究进展进行总结, 为临床针对 PROS 患者的诊治提供参考。

**【关键词】**PIK3CA 相关过度生长谱; PIK3CA 基因; 信号通路

**【中图分类号】**R596.2

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2023-03-21

## A review of new progress in PIK3CA-related overgrowth spectrum research

Zhang Jing<sup>1</sup>, Zhu Jing<sup>2</sup>, Leng Jie<sup>1</sup>, Wu Ying<sup>1</sup>, Cheng Xinran<sup>1</sup>

(Department of Children's Endocrine and Genetic Metabolism, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China; 2. The Children's Hospital Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Developmental Disease in Childhood)

**【Abstract】**PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) is a genetic disease caused by PIK3CA gene activation mutations in the embryonic stage, which belongs to mosaic mutations and is one of the common causes of segmental overgrowth. Due to the heterogeneity of PROS, the morbidity is severely underestimated, and the clinical manifestations, diagnosis, and management of the disease are particularly difficult. This paper summarizes the latest research progress in the early recognition and diagnosis of PROS, and the pathogenesis of abnormal PI3K/AKT pathway and the treatment methods around this signal pathway, thus providing reference for clinical diagnosis and treatment of PROS patients.

**【Key words】**PIK3CA-related overgrowth spectrum; PIK3CA gene; signal pathway

过度生长综合征于 19 世纪末由 Joseph 提出, 包括一系列疾病<sup>[1]</sup>。Tatton-Brown K 等<sup>[2]</sup>将其定义为与同性别、同年龄人群或同身体部位相比, 全面或区域性的过度生长。大部分患者过度生长可在产前出现, 并持续到出生后, 除了影响身高(长)和体质量, 扰乱正常组织生长模式和相对比例外, 还可以增加细胞生长潜力, 引起一系列综合征样表现, 与肿瘤形成密切相关<sup>[3]</sup>。

2020 年, Manor J 和 Lalani SR<sup>[4]</sup>将过度生长分为产前过度生长、产后过度生长及节段性过度生长 3 类, 节段性过度生长局限于身体的一个或几个部位, 比如单指、肢体、单侧面或整个头部等, 由于节段性过度生长表现出不对称生长的不美观性, 患者更容易被医疗护理所关注, 而 PI3K/AKT 通路异常是节段性过度生长最常见的原因。其中 PIK3CA 基因激活突变导致的 PI3K 过度激活是发病的重要因素, 被称为 PIK3CA 相关过度生长谱 (PIK3CA-related overgrowth spec-

trum, PROS)。本文将对 PROS 的早期识别、诊断、PI3K/AKT 通路异常的发病机制以及围绕该信号通路的治疗方法等研究进展进行总结, 为临床针对 PROS 患者的诊治提供参考。

## 1 PIK3CA 相关过度生长谱

2013 年美国国家卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 首次将 PIK3CA 基因激活突变导致的过度生长命名为 PROS<sup>[5]</sup>。PROS 是由于 PIK3CA 基因激活突变所致, 属于嵌合体突变, 目前已经发现 40 余种突变类型<sup>[6-7]</sup>。其临床表现取决于突变时间、部位及强度, 严重程度参差不齐, 可以表现为巨指、表皮痣等局部组织过度生长, 也可表现为影响血管或关键器官受累如巨脑-毛细血管畸形综合征、Klippel-Trenaunay 综合征、CLOVES 综合征等<sup>[8]</sup>; 其并发症则取决于受累组织的解剖部位及过度生长的程度, 包括但不局限于结构性异常、功能性损伤。过度生长常呈进行性发展, 人体内任何组织 (脂肪、血管、淋巴管、骨骼肌、内脏等) 都可能受累并出现不同程度的过度生长, 有时也可累及邻近区域组织。PROS 包括至少 13 种不同的疾病, 构成一类 PIK3CA 相关疾病谱<sup>[9]</sup>, 发病率约为 1/100 万<sup>[1]</sup>。其发病率被严重低估, 一方面是由于人们对该疾病的认知局限, 另一方面是其分子诊断水平阳性率较低。

作者简介: 张 静, Email: 1060872530@qq.com,

研究方向: 儿童遗传代谢性疾病。

通信作者: 程昕然, Email: cxr1216@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目 (编号: 82270271); 四川省科技计划资助项目 (编号: 2022YFS0232)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230602.1600.034.html> (2023-06-05)

### 1.1 PROS 的早期识别

由于突变主要发生在胚胎期,在产前、出生时或婴幼儿期可表现出相关的临床表现,所有的患者可表现出不同程度的、不对称的、进行性的组织过度生长,所以 PROS 患者早期识别尤其重要。对大样本人群研究发现,PROS 患者过度生长的组织左侧受累较右侧多,并以远端至近端方式进展,通常有肢体受累<sup>[10-11]</sup>,如合并表皮痣、脉管(血管、淋巴管)畸形等,应尽早行分子诊断检查。PROS 临床表现各异,在胚胎期也可有巨头畸形、左侧膈膨出、小肠远端重复等<sup>[12]</sup>。当彩超提示胎儿存在广泛的淋巴囊性畸形和(或)病灶软组织过度生长时,应尽早检查四肢有无异常。但因为羊水的干扰,妊娠晚期相对于早、中期彩超检查更困难<sup>[13]</sup>。所以在临床诊疗中,当患者出现先天性、节段性、进行性的组织过度生长时,需警惕 PROS。

### 1.2 PROS 的诊断及挑战

**1.2.1 PROS 的诊断** PROS 是一类疾病统称,属于功能获得性突变,涵盖所有独特的实体,包括巨指、表皮痣、CLOVES 综合征、巨脑-毛细血管畸形综合征等,各个疾病之间有相互重叠。NIH 提出了 PROS 临床诊断标准<sup>[5]</sup>,宋永海等<sup>[14]</sup>进行翻译并解读(表 1),强调该疾病早期发生、散在分布,并指出疾病之间的连续性和重叠性。

表 1 PROS 临床诊断标准

必备条件:

体细胞存在 PIK3CA 基因突变<sup>a</sup>

先天性或儿童早期起病

散发、嵌合形式过度生长

具有下列 A 或 B 特征

A. 复合特征(2 个及以上特征)<sup>b</sup>

1. 过度生长:脂肪、肌肉、神经、骨骼;
2. 脉管畸形:毛细血管、静脉、动静脉、淋巴管;
3. 表皮痣

B. 单一特征

1. 巨大孤立的淋巴管畸形;
2. 单发巨指(趾)症“或者过度生长的“八字”手/脚、四肢过度生长;
3. 躯干过度生长;
4. 单侧巨脑畸形(双侧)/发育不良型巨脑畸形/2 型局灶性皮质发育不良;
5. 表皮痣;
6. 脂溢性角化病;
7. 良性苔藓样角化病

注:a,如果没有检测到突变,可考虑为假定的 PROS;b,进行性进展为特征,可表现为脊柱侧凸(驼背)、四肢过度生长、中枢神经系统(头围、小脑扁桃体脱垂、Chiari 畸形、巨脑畸形、巨大胼胝体)、区域性脂肪瘤发育不全的过度生长、浸润性脂肪瘤、Wilms 瘤、卵巢囊腺瘤;c:其他术语有营养异常性巨大发育脂质过多症、巨指(趾)症纤维脂肪瘤病和巨人症

**1.2.2 PROS 诊断挑战** 首先,在 PI3K/AKT 这条信号通路上,其他如 AKT1 基因突变导致的 Proteus 综合征同 PROS 相似,除脂肪组织失调、血管畸形、皮肤、大脑受累外,同时也可有身体部位的不对称和不成比例的过度生长,且呈进行性过度生长。两者均为嵌合突变、散发病例,在临床上极易混淆,通常需要进行分子诊断予以鉴别。

其次,由于目前检测水平及技术选择差异,导致 PROS

诊断困难,微滴式数字 PCR 是一种灵敏的分子工具,能对低水平 PIK3CA 变异进行检测<sup>[15]</sup>,然而微滴式数字 PCR 仅能筛查几种突变,仅限于热点突变的筛查。由于 PROS 属于嵌合突变,在一例 PROS 患者的 27 个受累组织进行微滴式数字 PCR 分析时,仅发现 5 个组织具有嵌合 PIK3CA 突变,整个受影响组织的突变水平仅为 3%~20%<sup>[16]</sup>。目前对 PROS 的认知还较低,关于组织嵌合水平、检测样本及分子检测技术的选择、分子诊断水平高低,对检测结果均有影响。

最后,PROS 的临床表现复杂,同一突变类型可有不同临床诊断,而同一诊断又可有不同表型,不同诊断之间表型可相互重叠。有文献报道,一名 8 岁女孩由于 PIK3CA 基因突变,表现出 2 种不同的表型——CLOVES 综合征及法瓦病<sup>[17]</sup>。在 PROS 患者中,也有合并其他基因突变的患者,一例 PROS 患者生后患有严重的心力衰竭,动脉导管未闭、肺动脉高压,通过靶向测序证实了 RAS 病的诊断,发现该患者合并 RIT1 基因突变<sup>[18]</sup>。在 PROS 中,目前尚无 PIK3CA 基因突变导致心脏结构及功能的改变,提示 RAS/MAPK 和 PI3K/AKT 的协同作用导致信号通路的“串扰”,进一步证实 PROS 的临床异质性。

### 1.3 PROS 与肿瘤的关系

PIK3CA 基因突变动物的细胞增殖和衰老速度均明显增加,受累组织细胞高度增生,根据该分子通路的特性,PIK3CA 基因突变是导致肿瘤发生的常见原因之一。2004 年首次报道 PIK3CA 体细胞突变可导致肿瘤发生<sup>[19]</sup>,如乳腺癌、子宫内膜癌、膀胱癌等恶性肿瘤。PROS 与肿瘤相似,均属于合子后突变。一项队列研究显示 PIK3CA 基因突变所导致的肿瘤患者与 PROS 患者相比,两者热点突变位点一致,但是和肿瘤不一致的是,PROS 通常发生在胚胎期,通过突变发生时间及部位导致不同的症状,PROS 受累组织几乎来源于中胚层及神经组织,而 PIK3CA 突变导致的肿瘤通常是外胚层突变<sup>[20]</sup>。

疾病的潜在致病机制可能增加肿瘤发生的风险,Gripp KW 等<sup>[21]</sup>报道了 4 例 PIK3CA 突变合并肾母细胞瘤患者,并总结 PROS 合并肾母细胞瘤的风险约为 1.6%。除既往所述的白血病、前庭神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤和脑膜瘤外<sup>[8]</sup>,PROS 患者也可合并卡波西样血管内皮瘤<sup>[22]</sup>、血管肉瘤<sup>[23]</sup>、脂肪母细胞瘤<sup>[24]</sup>等,国内外报道以散发病例为主。目前尚无明确证据表明 PIK3CA 突变导致的 PROS 与恶性肿瘤风险增加相关,一方面临床对 PROS 认知还处于起步阶段,导致其确诊率低;另一方面确诊的患者临床表现不同,随访率低。虽然此时不能确定 PROS 是否加重恶性肿瘤发生率,但随着国外 PROS 指南提出,临床对其识别率增加,由原先的单样本逐渐转向队列研究,分子诊断技术不断升级,检验手段及仪器革新,多学科协作治疗进一步深入,另外从 PIK3CA 突变的肿瘤中寻找 PROS 证据,相信不久将揭开谜团。由于多种肿瘤发病均与 PIK3CA 基因激活突变相关,针对 PROS 患者肿瘤的监测尚无统一论,需要进一步深化 PROS 认识,并进行个体化随访及治疗。由于其罕见性,目前仅有 1 篇文献报道 PROS 合并有肾母细胞瘤,应密切随访腹部超声<sup>[21]</sup>。

## 2 PI3K/AKT/mTOR 通路异常与 PROS

### 2.1 PI3K/AKT/mTOR 通路及 PIK3CA 基因概述

PI3K 信号通路参与一系列细胞功能,包括增殖、生长、生存、迁移、蛋白质合成、代谢等,响应各种细胞外来刺激<sup>[25]</sup>。PI3Ks 是一大类脂酶家族,是由催化亚基和调节亚基组成的

异二聚体酶。在哺乳动物中,根据催化亚基分类,可将 PI3K 分为 3 类 (I、II、III), I 类可被进一步分为 IA 类 (催化亚基包含 p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$ ) 及 IB 类 (p110 $\gamma$ ), 其中 p110 $\alpha$  催化亚基由位于 3q26.32 区域的 PIK3CA 基因编码, 该基因长 34 kb, 编码 1 068 个氨基酸<sup>[26]</sup>。IA 类 PI3K 有 5 种不同的调节亚基, 最常见的是 p85 $\alpha$ 。当接收到来自受体酪氨酸激酶或者 G 蛋白偶联受体的活化信号时, 原本与调节亚基紧密结合的催化亚基释放并被募集到细胞膜表面, 活化磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PI4,5P2) 形成三磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3)。PIP3 作为第二信使, 促使蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT)、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 2 (mammalian target of rapamycin-2, mTOR2) 聚集到细胞表面并提供相应对接位点, 导致 AKT 活化。AKT 可通过磷酸化各种细胞质蛋白来调节细胞生长和存活。mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 当 mTOR1 被激活后, 可感知生长因子、细胞营养水平及能量状态, 维持细胞生长及代谢<sup>[27]</sup>。PTEN 作为肿瘤抑制因子, 其作用是介导 PIP3 去磷酸化为 PI4,5P2, 负向调节 PI3K 信号通路<sup>[28]</sup> (图 1)。

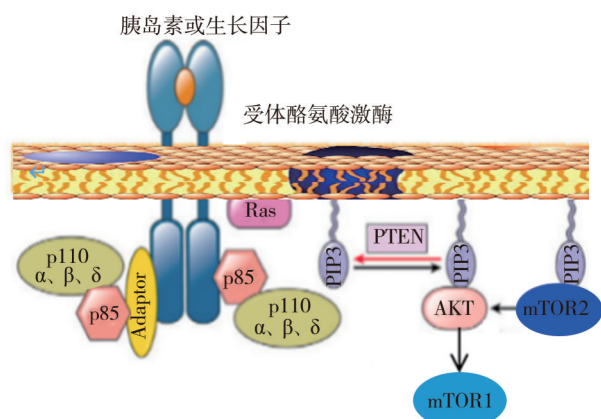


图 1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

## 2.2 PI3K/AKT/mTOR 通路异常导致 PROS 的致病机制

由于 PIK3CA 基因突变, 导致 p110 $\alpha$  结构域构象改变, 一方面失去了调节亚基的负向调控, 另一方面持续激活催化亚基功能。例如, 当突变位点位于 C2 功能结构域时, 导致 C2 结构域变化, 改变了 p110 $\alpha$  构象, 增强了其向细胞膜募集功能<sup>[29]</sup>。由于 PI3K 持续激活, 导致 PIP3 形成增加。Suzuki Y 等<sup>[30]</sup>通过 PROS 患者血清建立的成纤维细胞系中, 发现了 PI3K 下游分子底物如 AKT、S6 等磷酸化水平增加, 提示 PI3K/AKT/mTOR 信号通路过度激活。PI3K/AKT/mTOR 通路高度协调, 对细胞增殖和凋亡至关重要, 而导致 PROS 发病的核心则为编码 p110 $\alpha$  的 PIK3CA 基因激活突变, 使得此信号通路过度激活。

## 3 针对 PI3K/AKT/mTOR 通路的 PROS 治疗

目前对 PROS 的治疗包括减积手术、硬化剂治疗等, 然而这些治疗通常根据受累解剖部位及范围进行干预, 只涉及过度生长的组织, 此治疗方式并没有阻断激活的 PI3K 信号通路, 适用性有限, 并且术后局部组织的再次生长常需进行

二次手术治疗, 这些治疗方式导致局部皮肤坏死、广泛的炎症反应, 也增加了血栓形成风险。近年来, 相关证据表明, PI3K 信号通路的肿瘤相关药物也适用于治疗 PROS, 分为 4 大类: PI3K 抑制剂、AKT 抑制剂、mTOR 抑制剂及联合抑制剂。雷帕霉素是第一类被用于 PROS 患者治疗的药物, 具有较强的免疫抑制性, 可抑制 mTOR1 活性, 对 mTOR2 无影响。1 项开放性试验对 39 例 PROS 患者使用小剂量雷帕霉素治疗, 明显改善了受累组织体积, 且对正常组织无影响, 但因其副作用明显, 临床需要使用雷帕霉素治疗时, 应对患者进行个体化风险-效益评估<sup>[31]</sup>。阿培利司是 p110 $\alpha$  抑制剂, 目前已经被 FDA 批准用于乳腺癌的靶向治疗, 1 项先后对 19 例 PROS 患者使用阿培利司的结果显示, 该药物对过度生长的组织、皮下脂肪组织体积、肿瘤大小、认知有明显改善, 且副作用小<sup>[32]</sup>, 并且对小鼠模型局部涂抹阿培利司乳膏后, 小鼠静脉畸形处的皮损快速消退<sup>[33]</sup>。然而, Xie SZ 等<sup>[34]</sup>发现 p110 $\alpha$  通过对神经干细胞的调节从而参与大脑发育, 阿培利司作为 p110 $\alpha$  抑制剂, 可以使 p110 $\alpha$  功能部分丧失, 导致细胞增殖减弱, 可能对大脑产生潜在不良影响, 所以在 PI3K 抑制剂治疗 PROS 时, 应长期监测药物对大脑的影响。AKT 抑制剂 Miransertib 被 FDA 批准适用于 Proteus 综合征, 2 例 PROS 患者使用 Miransertib 后, 脂肪瘤容积、病灶组织、脊柱侧弯、难以控制的癫痫发作等临床表现得以缓解, 且无明显不良反应, 但因药物疗效未达到患者期望值, 医从性较低, 最终停止 Miransertib 治疗<sup>[35]</sup>。在动物模型中, 3 种抑制剂均可防止血管病变进展, 减少异常增生组织的体积, 并重建正常血管组织, 从治疗效果来看 AKT 抑制剂相对于另外 2 种类型的抑制剂稍差。在此通路中, 首先 AKT、mTOR 等单一抑制剂并不能抑制上游信号分子的活化信号, 其次由于药物的毒副作用, 使用小剂量抑制剂导致靶向抑制不足, 最后该条通路上的反馈作用可使互补通路的代偿激活, 导致这些药物的临床疗效有限。联合抑制剂可完全抑制 PI3K/AKT/mTOR 活化的信号通路, 但联合抑制剂的毒副作用明显, 临床中尚未使用。在最近发表的多篇文献中, 药物似乎成为治疗 PROS 最有效的手段<sup>[1,32,36]</sup>, 从长远角度来看, 药物治疗解决了二次手术、血栓形成等风险; 从安全性及有效性来讲, 阿培利司较其他类型抑制剂副作用更小, 治疗疗效更佳; 从发病机制来讲, p110 $\alpha$  抑制剂阿培利司从根本上解决了 PIK3CA 过度激活。近年来临床逐渐使用阿培利司用于 PROS 患者的研究, 逐渐挖掘并完善其毒副作用。目前治疗 PROS 的药物研发还处于初始阶段, 更多安全有效的药物仍有待挖掘。

在整个生命周期中, PROS 患者对高质量的生活需求与医疗技术、临床经验相互矛盾, 尤其在儿童到成人这一过渡时期<sup>[37]</sup>。因此, 医务工作者对患者疾病的早期识别、治疗、护理及心理干预具有重要意义。

## 4 总结和展望

PIK3CA 基因激活突变是节段性过度生长的原因之一, 有不同临床表型, 推荐使用 PROS 来概括。2013 年提出了 PROS 诊断标准, 但因其分子诊断率水平较低, 所以在基因检测阴性时也不能完全排除 PROS。PROS 的治疗包括手术、药物等, PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在 PROS 患者中使用并被证实有效。目前该疾病管理仍是一大难题, 涉及多器官多系统, 应多学科协作诊治。目前基因型-表型相关性、分子诊断、药物治疗是 PROS 的研究热点, 相信不久后能在基因水平对疾病管理有进一步突破。

## 参 考 文 献

- [1] Garneau AP, Haydock L, Tremblay LE, et al. Somatic non-cancerous PIK3CA-related overgrowth syndrome treated with alpelisib in North America[J]. J Mol Med, 2021, 99(3): 311–313.
- [2] Tatton-Brown K, Weksberg R. Molecular mechanisms of childhood overgrowth[J]. AJMG, 2013, 163(2): 71–75.
- [3] Blum N, Harris MP. Localized heterochrony integrates overgrowth potential of oncogenic clones[J]. Dis Models Mech, 2023, 16(2): dmm049793.
- [4] Manor J, Lalani SR. Overgrowth syndromes: evaluation, diagnosis, and management[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 574857.
- [5] Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(2): 287–295.
- [6] Alomar S, Khedr RE, Alajlan S. CLOVES syndrome in a nine-month-old infant[J]. Cureus, 2019, 11(9): e5772.
- [7] Kuentz P, St-Onge J, Duffourd Y, et al. Molecular diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) in 162 patients and recommendations for genetic testing[J]. Genet Med, 2017, 19(9): 989–997.
- [8] Douzgou S, Rawson M, Baselga E, et al. A standard of care for individuals with PIK3CA-related disorders: an international expert consensus statement[J]. Clin Genet, 2022, 101(1): 32–47.
- [9] Canaud G, Hammill AM, Adams D, et al. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 306.
- [10] Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(7): 1713–1733.
- [11] Mathew L, George R, Sudhakar S, et al. Clinical profile of overgrowth syndromes consistent with PROS (PIK3CA-related overgrowth syndromes): a case series[J]. Indian Dermatol Online J, 2020, 11(5): 738–746.
- [12] De Graer C, Marangoni M, Romnée S, et al. Novel features of PIK3CA-related overgrowth spectrum: lesson from an aborted fetus presenting a *de novo* constitutional PIK3CA mutation[J]. Eur J Med Genet, 2020, 63(4): 103775.
- [13] Fraissenon A, Cabet S, Fichez A, et al. Prenatal imaging diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum disorders in first trimester with emphasis on extremities[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 56(5): 780–781.
- [14] 宋永海, 车宗刚, 陈正岗. PIK3CA 相关过度生长谱: 诊断和检测合格标准、鉴别诊断及其评估[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2019, 17(4): 371–376.
- [15] Song YH, Che ZG, Chen ZG. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation[J]. China J Oral Maxillofac Surg, 2019, 17(4): 371–376.
- [16] Biderman Waberski M, Lindhurst M, Keppler-Noreuil KM, et al. Urine cell-free DNA is a biomarker for nephroblastomatosis or Wilms tumor in PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS)[J]. Genet Med, 2018, 20(9): 1077–1081.
- [17] Piacitelli AM, Jensen DM, Brandling-Bennett H, et al. Characterization of a severe case of PIK3CA-related overgrowth at autopsy by droplet digital polymerase chain reaction and report of PIK3CA sequencing in 22 patients[J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(11): 2301–2308.
- [18] Ufuk F. Case 289: PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): CLOVES syndrome and coexisting fibroadipose vascular anomaly[J]. Radiology, 2021, 299(2): 486–490.
- [19] Berland S, Jareld J, Hickson N, et al. The blended phenotype of a germline RIT1 and a mosaic PIK3CA variant[J]. Cold Spring Harb Mol Case Stud, 2021, 7(6): a006121.
- [20] Samuels Y, Wang ZH, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers[J]. Science, 2004, 304(5670): 554.
- [21] Madsen RR, Vanhaesebroeck B, Semple RK. Cancer-associated PIK3CA mutations in overgrowth disorders[J]. Trends Mol Med, 2018, 24(10): 856–870.
- [22] Gripp KW, Baker L, Kandula V, et al. Nephroblastomatosis or Wilms tumor in a fourth patient with a somatic PIK3CA mutation[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(10): 2559–2569.
- [23] Carli D, Kalantari S, Manicone R, et al. Kaposiform hemangioendothelioma further broadens the phenotype of PIK3CA-related overgrowth spectrum[J]. Clin Genet, 2021, 100(5): 624–627.
- [24] Weinstein B, Henderson-Jackson E, Cruse CW, et al. PIK3CA-related overgrowth syndrome (PROS) and angiosarcoma: a case report[J]. Eplasty, 2020, 20: ic6.
- [25] Sudduth CL, Konczyk DJ, Al-Ibraheemi A, et al. Lipoblastoma phenotype contains a somatic PIK3CA mutation[J]. Pediatr Dermatol, 2021, 38(1): 299–300.
- [26] Luo Q, Du RJ, Liu WT, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: role in esophageal squamous cell carcinoma, regulatory mechanisms and opportunities for targeted therapy[J]. Front Oncol, 2022, 12: 852383.
- [27] Volinia S, Hiles I, Ormondroyd E, et al. Molecular cloning, cDNA sequence, and chromosomal localization of the human phosphatidylinositol 3-kinase p110 alpha (PIK3CA) gene[J]. Genomics, 1994, 24(3): 472–477.
- [28] Yan W, Zhang B, Wang HJ, et al. Somatic frameshift mutation in PIK3CA causes CLOVES syndrome by provoking PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Hereditas, 2021, 158(1): 18.
- [29] Zhuang CC, Guo ZY, Zhu JM, et al. PTEN inhibitor attenuates cardiac fibrosis by regulating the M2 macrophage phenotype via the PI3K/AKT/TGF- $\beta$ /Smad 2/3 signaling pathway[J]. Int J Cardiol, 2022, 356: 88–96.
- [30] Orloff MS, He X, Peterson C, et al. Germline PIK3CA and AKT1 mutations in Cowden and Cowden-like syndromes[J]. Am J Hum Genet, 2013, 92(1): 76–80.
- [31] Suzuki Y, Enokido Y, Yamada K, et al. The effect of rapamycin, NVP-BEZ235, aspirin, and metformin on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS)[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 45470–45483.
- [32] Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum[J]. Genet Med, 2019, 21(5): 1189–1198.
- [33] Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome[J]. Nature, 2018, 558(7711): 540–546.
- [34] Castel P, Carmona FJ, Grego-Bessa J, et al. Somatic PIK3CA mutations as a driver of sporadic venous malformations[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(332): 332ra42.
- [35] Xie SZ, Ni J, Guo HB, et al. The role of the PIK3CA gene in the development and aging of the brain[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 291.
- [36] Forde K, Resta N, Ranieri C, et al. Clinical experience with the AKT1 inhibitor miransertib in two children with PIK3CA-related overgrowth syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 109.
- [37] Morin G, Degrugillier-Chopin C, Vincent M, et al. Treatment of two infants with PIK3CA-related overgrowth spectrum by alpelisib[J]. J Exp Med, 2022, 219(3): e20212148.
- [38] Rodríguez-Laguna L, Davis K, Finger M, et al. Mapping the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) patient and caregiver journey using a patient-centered approach[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 189.

(责任编辑:唐秋姗)