

PIK3CA 相关性过度生长疾病的诊疗现状

孙丽颖, 郭阳, 田文

首都医科大学附属北京积水潭医院手外科 先天性手部畸形及罕见病诊疗中心, 北京 100035

通信作者: 田文, E-mail: jsthand@163.com

【摘要】 *PIK3CA* 相关性过度生长疾病 (PROS) 是体细胞 *PIK3CA* 基因嵌合突变导致的一系列非对称、不成比例的头部、躯干、腹腔脏器或肢体的过度生长性疾病。PROS 对患者的外观、躯体功能及心理造成严重影响, 也给家庭和社会带来严重的经济负担。外科手术及介入治疗等传统治疗方法对畸形和功能改善作用较为有限, 过度生长严重者, 仅以对症支持治疗为主, 多学科协助诊疗模式尤为重要。近年来, 基因检测已成为诊断 PROS 的金标准, 靶向治疗也为重度的 PROS 患者带来希望。但对于基因检测阴性, 仅能临床诊断的 PROS 患者, 能否采用靶向治疗尚未形成共识。对 *PIK3CA* 基因低嵌合突变的检测方法还需进一步研究。本文就 PROS 的疾病谱、临床表现、诊断及治疗现状进行梳理和探讨, 以期提高对该类罕见疾病的认识及诊疗水平。

【关键词】 *PIK3CA* 相关性过度生长疾病; *PIK3CA* 基因; 诊断; 手术; 靶向治疗

【中图分类号】 R682.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)04-0492-09

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.04.005

Views on the Current Diagnosis and Treatment of *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum

SUN Liying, GUO Yang, TIAN Wen

Department of Hand Surgery, Clinical and Research Center for Congenital Hand Deformities and Rare Diseases,
Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China

Corresponding author: TIAN Wen, E-mail: jsthand@163.com

【Abstract】 *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS) is a rare condition characterized by disproportionate overgrowth of head, neck, trunk, or extremity, caused by *PIK3CA* gene mutation. This condition has negative impact on the physical appearance, functions, and psychosocial well-being of the patients. The condition causes social and economic burden, too. The gold standard for the diagnosis of PROS is the genetic testing using somatic tissue, but detecting low-level mosaic mutations of *PIK3CA* gene remains a challenge. There is no specific treatment now. Supportive management including surgery and other interventions have limited effects in improving cosmetic outcome and functions. Multidisciplinary collaboration is the key to the success of managing PROS. Targeted gene therapy is promising in improving the outcome for patients with severe PROS. Patients diagnosed with negative genetics test by the clinical measures are often ineligible for novel gene therapy. This article reviews the clinical manifestations, diagnosis, and treatments of PROS, aiming to improve the current understanding of this rare condition.

基金项目: 北京市属医院科研培育项目 (PX2022013)

引用本文: 孙丽颖, 郭阳, 田文. *PIK3CA* 相关性过度生长疾病的诊疗现状 [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (4): 492-500. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.04.005.

【Key words】 *PIK3CA*-related overgrowth spectrum; *PIK3CA* gene; diagnosis; surgery; targeted therapy

Funding: Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2022013)

J Rare Dis, 2023,2(4):492-500

PIK3CA 相关性过度生长疾病 (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum, PROS) 是体细胞 *PIK3CA* 基因嵌合突变导致的一系列非对称、不成比例的头部、躯干、腹腔脏器或肢体的过度生长性疾病^[1]。这种非对称性过度生长可发生于不同组织,包括脂肪组织、肌肉、皮肤、骨、血管、淋巴管、神经组织等^[2-4]。并发症取决于其发生的解剖部位和过度生长范围,包括脑功能障碍、肢体功能障碍、疼痛、感染、血栓栓塞、出血等,可严重影响生存质量,甚至可致早期死亡。肢体远端的畸形可通过缩容手术获得改善,血管畸形可行硬化、栓塞等外科治疗,但若病变范围广泛、畸形严重者,现有的手术效果并不理想,尤其是头颈部的过度生长,目前尚无有效的外科治疗方法^[5]。近年来,通过对 PI3K-AKT-mTOR 通路及 *PIK3CA* 基因的深入研究,靶向治疗^[6-8]已成为治疗 PROS 的新手段,并已逐渐重视多学科综合诊疗。本文就 PROS 目前的诊疗现状进行梳理和探讨,以期提高对该类罕见病的认识及诊疗水平。

1 疾病谱

目前存在 *PIK3CA* 体细胞突变的过度生长类综合征包括:①纤维脂肪性过度生长^[2] (fibroadipose hyperplasia or overgrowth, FAO),如巨指(趾)症(图1);②偏身性肌肥大,目前我中心也有双侧肢体肌肉肥大的病例,故将以肌肉组织过度生长为主的畸形称为

肌源性肥大综合征^[9] (图2)。③Klippel-Trenaunay 综合征 (K-T 综合征)^[10] (图3) 和先天性脂肪瘤性过度生长、血管畸形、表皮痣、脊柱侧凸综合征 (congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal and spinal syndrome, CLOVES syndrome)^[4,11];④巨脑及毛细血管畸形 (megalencephaly-capillary malformation, MCAP/MCM)^[3];⑤半侧巨脑综合征^[12]和发育异常性巨脑症 (dysplastic megalencephaly, DMEG)^[13];⑥不对称性多发性脂肪瘤病 (hemihyperplasia with multiple lipomatosis, HHML)^[14];⑦孤立性淋巴增大畸形 (isolated-large lymphatic malformation, ILM);⑧面部渗透性脂肪增生^[15];⑨脂溢性角化病 (seborrheic keratoses,



图 1 *PIK3CA* 相关性过度生长疾病 (PROS) 患者足部表现
Fig. 1 The feet of patient with *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS)
左下肢纤维脂肪组织增生,左足巨趾

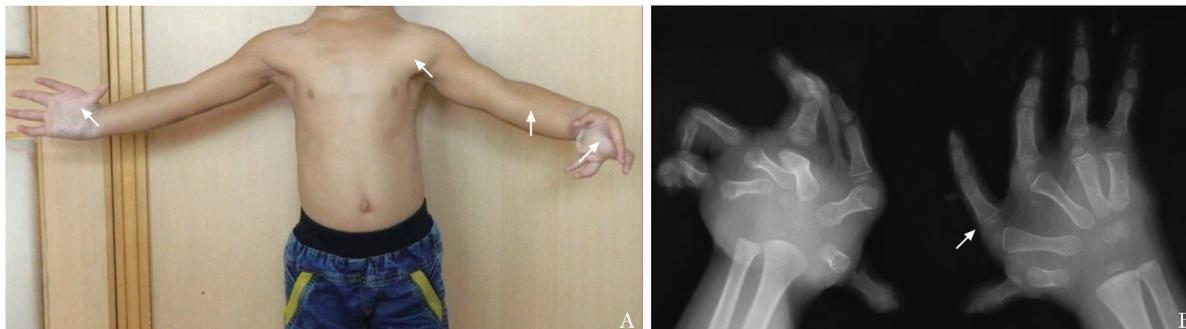


图 2 PROS 患者上肢表现及双手 X 线

Fig. 2 Upper limb manifestations and hands X-rays in PROS patient
A. 患者双上肢肌肉肥大; B. 双手 X 线提示掌指关节偏斜、虎口增大 (箭头示)



图3 Klippel-Trenaunay 综合征患者临床表现及影像检查

Fig. 3 Clinical manifestations and imaging examinations of a patient with Klippel-Trenaunay syndrome

A、B. 患者双足巨趾合并腓侧多趾，双下肢不等长，又下肢增粗合并静脉畸形；C. 脊柱 X 线提示脊柱侧凸合并骨盆倾斜；D. 下肢血管造影提示静脉畸形（箭头示）

SK)^[16] 和良性苔藓角化病 (benign lichenoid keratoses, BLK)^[17]；⑩ 表皮痣 (epidermal nevi, EN) 等。上述综合征种类繁多，临床症状常有表型重叠，因此，笔者认为将患者强行归类于现有的某种综合征，有时并非易事也不必要。能进行 PROS 的诊断并全面识别临床表型，对有效的综合评估及综合治疗更有实际意义。

2 发病机制

2.1 PI3K-AKT-mTOR 通路

磷脂酰肌醇-3-激酶 (the phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) -蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 即 AKT)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路调控多种细胞功能，包括细胞生成、增殖、代谢、血管生成及转移^[18-19] 等。PI3K-AKT-mTOR 通路接收大量的上游调控因子，如人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)、PI3K、酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinases, RTKs) 的信号，传递给其下游效应因子，同时这些效应分子也受到多种补偿信号通路的调控。Ersahin 等^[20] 通过汇总文献，整理出上述通路。

PI3K 的磷脂酰肌醇环上有 5 个磷酸化位点，多种激酶可磷酸化其第 4、5 位点，使其一或两者均发生磷酸化修饰^[21]。PI3K 共有 3 型，对 I 型研究较多。I 型为 4, 5-二磷酸磷脂酰肌醇激酶，经受体调节产生 3, 4, 5-三磷酸磷脂酰肌醇 (PIP3)。I 型 PI3K 为异源二聚体，由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成^[22]。p85 亚基有 5 个亚型，均具有 SH2 功能域 (SRC homology 2 domains)，其在特定的氨基酸序列中，与磷酸化的酪氨酸相结合，可使 I 型 PI3Ks 与其脂质类底物接触。I 型 PI3K 通过两种方式激活，其一是与具有磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体或连接蛋白相互作用，引起二聚体构象改变而被激活；其二是通过 Ras 与 p110 直接结合导致 PI3K 的活化。PI3K 激活后将 PIP2 催化成三位磷酸的第二信使 PIP3。PIP3 与细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白 AKT 和 PDK1 结合，使 PDK1 磷酸化 AKT 蛋白的 Ser308 导致 AKT 的活化。活化的 AKT 进一步将信号传递至下游分子，如 mTORC1、GSK3 及 BCL-2 等来调节不同的细胞生理学过程，如细胞的增殖、分化、凋亡及迁移等^[23]。

2.2 PIK3CA 基因

PIK3CA 基因是 PI3K-AKT-mTOR 信号通路中的一个关键原癌基因，其编码的蛋白质是 I A 型 PI3Ks 的催化亚基 p110 α ^[24]。PIK3CA 基因位于 3 号染色体，共有 20 个外显子，5 个主要的结构域：ABD 区 (p85-binding domain, PI3K-ABD)、RBD 区 (Ras-binding domain, PI3K-RBD)、C2 区 (C2 PI3K-type domain)、螺旋区 (PI3K helical domain) 及激酶区 (PI3K/PI4K kinase domain)。PIK3CA 突变约 80% 发生在螺旋区和激酶区这两个热点区域。PIK3CA 突变后可导致 PI3Ks 激酶活性增强，继而持续刺激下游 AKT，增加细胞侵袭和转移能力，以往研究提示其突变与结直肠癌、成胶质细胞瘤、胃癌、乳腺癌和肺癌相关^[23]。近年来研究已发现 PIK3CA 突变也可导致 PROS，主要通过 PI3K-AKT-mTOR 通路致病。

近年来，有研究揭示了基因型与表型的部分关系。Keppler-Noreuil 等^[1] 的一项多中心、包含 35 例 PROS 患者的研究提示 p. His1047Arg (H1047R)、p. His1047Leu (H1047L)、p. Glu545Lys (E545K)、p. Glu542Lys (E542K)、p. Cys420Arg (C420R) 均为 PIK3CA 在 PROS 致病中的热点突变。上述突变多见于 FAO、HHML、巨指和 CLOVES，且患者中下肢、单侧 (左侧) 病变多见。Kuentz 等^[25] 对 162 例临床

诊断为 PROS 的患者进行病变组织的基因检测, 结果发现 40 种不同的突变类型, 多数为错义突变, 其中 37 (92.5%) 种在癌症体细胞突变数据库 (catalogue of somatic mutations in cancer, COSMIC) 中已有记载。Mussa 等^[26]通过研究 150 例新患者与 914 例既往报道的 PROS 患者, 发现 *PIK3CA* 在 5 个主要的结构域均可发生突变, 突变弱活化者多见于中枢神经系统受累的 PROS, 突变强活化者多见于中枢神经系统以外的其他类型。至今, PROS 的基因型与表型的关系尚未被完全揭示, 因该类疾病罕见, 日后需进一步推进多中心诊疗研究。

3 流行病学

PROS 因其罕见且表型多样性阻碍了研究者对其进行正确的流行病学评估。目前中国尚缺乏其发病率及患病率数据。Reynolds 等^[27]评估了 PROS 在皮埃蒙特地区 (意大利) 的患病率。该研究纳入 1998—2021 年出生的所有被诊断为 PROS 的患者, 临床诊断 37 例, 基因诊断 30 例, 基于当地人口学数据, 临床诊断 PROS 的患病率为 1:22, 313 例活产婴儿 (4.48/100 000), 基因明确诊断 PROS 的患病率为 1:27 519 例活产婴儿 (3.63/100 000)。

4 诊断及诊断方法

4.1 PROS 的临床诊断及诊断标准

2013 年 9 月美国国立卫生研究院就 PROS 临床诊断标准、分子学检测标准及检测技术方法等问题形成共识^[13]。尽管 PROS 临床表现多样, 但几乎所有病例中均先天性, 或发生于儿童期早期。所有已知病例均为散发性的嵌合体突变, 无家族史。这是 PROS 的显著特征。

PROS 诊断标准 (表 1) 分为两大类: A 类表现为多种嵌合的疾病谱, 包含两个或以上所列特征; B 类仅有一个独立的表现, 更多的则为组织特异性特征。患者可能有一种或多种 A 类表现; 或可能仅有一种 B 类表现, 但 B 类表现必须为先天的, 或发生于儿童期早期。随着分子学和形态学的深入研究, 该标准将会被进一步完善。

在 PROS 中, 临床中所见病例多为两种或两种以上的组织类型受累, 单一组织类型的过度生长少见, 仅见于过度生长程度轻微者。如临床中常见的巨指 (趾) 症, 多为纤维脂肪组织及骨组织的过度生长。肌源性肥大综合征在肌肉过度生长的同时也可见掌 (跖)、指 (趾) 骨的轻度增粗或增长^[9]。K-T 综合征既可见到纤维脂肪组织增生、骨干粗大, 也可见静

表 1 PROS 的临床诊断标准^[13]

Tab. 1 Clinical diagnostic criteria for PROS^[13]

诊断的必需条件	主要特点
存在 <i>PIK3CA</i> 体细胞突变*	
先天性或发生于儿童期早期	
病例为散发的嵌合突变	
存在 A 类或 B 类的特点	
A 类临床特点: 综合征类 (2 个或以上特点)#	过度生长: 脂肪、肌肉、神经、骨骼 血管畸形: 毛细血管畸形、静脉畸形、动静脉畸形、淋巴管畸形 表皮痣
B 类临床特点: 独立的特点	大的、独立的淋巴畸形 孤立的巨指 (趾) [△] 或过度生长的手/足、肢体 躯体脂肪过度生长 半巨脑畸形 (双侧) /发育不良巨脑畸形/局灶性皮质发育不良 表皮痣 脂溢性角化病 良性苔藓角化病

* 如果未检测到突变, 则认为是假性的 PROS; # 典型表现为进展性, 可表现为: 脊柱侧凸 (后凸)、肢体过度生长、脑积水、小脑扁桃体异位、小脑扁桃体下疝、巨脑畸形、巨大胼胝体、局部脂肪瘤性过度生长、浸润性脂肪瘤、肾母细胞瘤、卵巢囊腺瘤; [△] 或称为: 巨指脂肪瘤病、巨指纤维脂肪瘤病、巨人症

脉血管的广泛过度生长。另外,除巨指(趾)症外,PROS的其他类型综合征往往累及全身多个系统,如CLOVES、MCAP综合征等。多种组织类型病变及多系统病变给PROS诊断及治疗带来困难。基于上述特点,临床诊断具体包括骨骼肌系统异常(肢体、躯干、脊柱)、中枢神经系统过度生长或发育不良(脑、脊柱、颅面部)、血管系统异常(尤其是血栓形成)、皮肤异常表现、泌尿生殖系统异常、消化道异常、肿瘤及内分泌/代谢异常等。应给予相应的X线、MRI^[28]、血管造影、生化、凝血、内分泌等方面的具体检查。针对静脉血管畸形,如CLOVES综合征、K-T综合征等需进一步评估栓塞风险^[29]。

4.2 基因诊断

PIK3CA 基因突变是诊断PROS的金标准。*PIK3CA* 基因既有热点突变,如第542、545、1047位氨基酸,也存在少见突变,如C2区^[30]。Sanger测序法只有当突变水平较高时(约20%)才可使用。对于低水平的嵌合突变,只有当测序轨迹与低水平的背景峰对比明显时,Sanger测序才有意义。高通量测序(high-throughput sequencing,或next-generation sequencing,NGS),即二代测序,是目前为止最适合体细胞*PIK3CA*突变的检测技术^[25,31]。

对于PROS的基因诊断,主要依赖于病变组织,包括术中切取的新鲜组织或福尔马林固定石蜡包埋的组织蜡块,后者若存储时间过长,会导致结果假阴性。标本选取极为关键,尤其是对嵌合体突变率很低者(<5%)。有些患者的病变组织与正常组织边界难以确定,而选取标本又依赖于对受累组织的肉眼评估,故确定最适合的病变组织有时存在一定困难。目前还有研究^[32]针对PROS患者的其他组织或体液,如唾液、尿液、毛发和皮肤屑中的*PIK3CA*基因进行检测。若无创取材检查的阳性率、灵敏度及特异度非劣于病变组织活检,可大大提高PROS的诊断效率。Kuentz等^[25]的研究显示病变组织的基因诊断阳性率仅为66.7%(108/162),其中综合征类疾患的诊断阳性率(74.0%)高于单一部位病变者(35.5%)。基因诊断阳性率较高的PROS类型为:FAO(3/3,100%)、偏身性肌肥大(5/6,83.3%)、CLOVES综合征(48/59,81.4%)、MCAP综合征(29/40,72.5%)和K-T综合征(6/13,46.2%)。基因的检出不仅取决于过度生长的严重程度,还取决于其在组织中的分布和负荷。所以,鉴定低水平的体细胞突变仍需探索。

5 PI3K-AKT-mTOR 相关通路的其他过度生长类疾病

在PI3K-AKT-mTOR通路中,其他基因发生突变,如*AKT1*、*AKT2*、*AKT3*、*PIKR2*、*PTEN*等,也会对该通路产生影响,导致体细胞过度生长类疾病,如*AKT1*基因突变导致的海神综合征^[33]及*PTEN*基因突变导致的PTEN错构瘤综合征^[34],上述疾病也都具有过度生长的特点,累及多系统,需与PROS相鉴别。

6 治疗

6.1 外科手术治疗

在PROS的治疗中,外科手术主要用于矫正巨指(趾)/巨肢症、肌肥大综合征等手、足肢端的过度生长畸形。目前的治疗方法^[35]包括软组织缩容、虎口成形、指(趾)端再造、骨干偏斜矫正、骨骺阻滞、神经松解、截指(趾)或截肢术。对于过度生长程度轻的患者,手术矫形可获得满意的功能和外形;对于快速生长、畸形严重者,手术治疗作用较为有限。术前需对全身系统进行详细检查,明确过度生长累及范围,以及是否合并其他系统或脏器畸形,进行术前安全评估。

若指(趾)过度生长程度较轻、骨干不大、病情无进展者,可观察。若手术,医生和患儿家长均需要衡量手术风险、术后瘢痕与矫形后的外观改善的利弊,以决定是否手术治疗。当畸形程度严重时,手指可完全僵直、功能丧失。对于足趾显著增大会明显影响穿鞋及行走。这种情况下截指(趾)术通常比多次减容术的效果更好,但患儿和家长往往难以接受。对于保指(趾)的矫形手术,考虑指(趾)血运及生长的因素,往往需要多次手术治疗,但最终与正常指(趾)仍有较大差距,术前需与患者或家长进行充分沟通。

6.1.1 软组织缩容

软组织缩容是治疗巨指(趾)症的一种主要方法,在保障血运及基本功能的前提下切除过度生长的皮肤、皮下脂肪、病变的指神经或肌肉组织(图4)。手术切口应避免线性瘢痕挛缩。为保留指(趾)血运,建议显微操作。一次手术大幅度减容容易造成术后指(趾)缺血坏死。针对肌源性肥大综合征的手部矫形,在减容肌肉的同时可一期行虎口成形;针对足部畸形,减容后利于足弓恢复;对于病变局限的脉管



图 4 PROS 患者行软组织缩容

Fig. 4 PROS patient underwent soft tissue shrinkage

A. 术前左手拇、示指巨指畸形; B. 术中行软组织减容及截骨矫形、指端重建; C. 矫形术后 1 年随访

畸形,可考虑手术切除。

6.1.2 指(趾)端重建

指(趾)远端软组织及远节指(趾)骨的过度生长会导致指(趾)端及指(趾)甲的严重畸形。对于大龄儿童或成人,关节退变严重、骨赘增生明显者可行远指(趾)间关节融合,同时重建指(趾)端。以健侧指(趾)的指(趾)甲作为模板,调整远节指(趾)骨力线,对于仰指(趾)畸形,往往需要行掌侧或跖侧的楔形截骨以缩短远节指(趾)骨,最后行甲襞成形。

6.1.3 楔形截骨

楔形截骨为恢复手指或足趾力线,必要时可进行短缩,根据术前 X 线测量截骨部位及截骨角度,以缩短长度、矫正力线。

6.1.4 骨骺阻滞

当术前 X 线测量男性患者已接近或达到父亲指(趾)体大小,女性患者已接近或达到母亲指(趾)体大小,可行骨骺阻滞。

6.1.5 腕管松解

巨指症患者尽管正中神经脂肪浸润、神经明显增粗常见,但典型的腕关节综合征表现少见。当患者表现出腕管综合征的症状时,需进行手术干预。

6.1.6 截肢术

对于显著增大的指(趾)或肢体,若严重影响患者功能及外观,甚至造成全身情况恶化,如长期严重贫血、低蛋白血症、出血等,可行截指(趾)或截肢术,以挽救生命、改善功能及外观。

6.2 介入治疗

介入治疗^[36]主要用于静脉畸形或淋巴管畸形。

术前应充分评估脉管系统的畸形程度、病变范围、凝血功能及栓塞风险。血管内硬化治疗可通过无水乙醇、博来霉素(平阳霉素)、泡沫硬化剂(聚多卡醇、聚桂醇、四烷基硫酸钠)或鱼肝油酸钠等破坏血管内皮细胞,造成病灶血管的纤维化闭塞和体积的萎缩,对于广泛而弥散的病灶需多次治疗,效果相对较差。

6.3 靶向治疗

目前针对 PROS 的靶向治疗均处于试验阶段,主要集中于三类药物:mTOR 抑制剂(如雷帕霉素,又名西罗莫司)^[6,37-39]、PI3K 催化亚基 p110 α 抑制剂^[7,40-42](alpelisib)和 AKT 抑制剂^[8](miransertib)。

Parker 等^[6]开展了多中心低剂量雷帕霉素治疗 PROS 的临床研究,并定量评估了疾病进程。30 例完成了 26 周的用药,结果分析表明,受累组织的容积降低了 7.2% (-7.2%, SD 16.0; $P=0.04$),而未受累的组织未显著增加 (+1.7%, SD 11.5; $P=0.48$)。肌肉、结缔组织和血管组织显著减少 6.3% (-6.3%, SD 13.3; $P=0.03$),脂肪组织减少为 9.8% (9.8%, SD 24.4; $P=0.07$)。Sandbank 等^[38]于 2019 年报告了 19 例不同血管异常的患者应用雷帕霉素的治疗情况,15 例(79%)患者获得临床改善,包括疼痛程度、病变大小、分泌物、蜂窝组织炎和血栓事件的减少。其中 10 例(71%)患者在停止雷帕霉素治疗后出现病情恶化,而在继续治疗后病情明显好转。雷帕霉素在治疗血管畸形方面已展示出良好效果^[43]。

Venot 等^[7]报告了 19 例 PROS 患者应用 alpelisib 的治疗效果,结果提示半身肥大、充血性心力衰竭、

血管瘤、脊柱侧凸的症状都得到了改善。另有一些个案报告^[40-42] alpelisib 在治疗 CLOVES 综合征和 K-T 综合征的效果,提示纤维脂肪组织减少、体型改善、淋巴管瘤减小等,耐受性良好。Alpelisib 是美国食品药品监督管理局批准的第一个可用于治疗 2 岁及以上有严重 PROS 表现且需要全身治疗的药物。该批准基于 EPIK-P1 试验 (NCT04285723) 的真实世界证据。最常见不良反应为腹泻、口腔炎和高血糖。常见的 3/4 级不良事件为蜂窝组织炎,另外,还报告了严重的超敏反应、严重的皮肤不良反应和肺炎。为了进一步评估 alpelisib 治疗 PROS 的长期疗效和安全性,又继续进行 EPIK-P2 研究 (NCT04589650), 该研究^[44] 是一项前瞻性 II 期多中心研究,旨在评估 alpelisib 治疗儿童 (6 岁或 6 岁以上) 和成人 PROS 的安全性、疗效和药代动力学,结果尚未报告。

有研究^[45] 提示 AKT 抑制剂 miransertib 在抑制成纤维细胞增殖方面效果优于雷帕霉素,针对 PROS 患者抑制血管增生也有显著作用。

目前临床中尚存在临床诊断 PROS,但基因检测结果阴性者,对于该类患者如何诊断、后续能否尝试靶向治疗尚未形成共识。

6.4 综合治疗

PROS 由于其多种组织类型病变、多系统受累的特点,单一专业均难以处理,常需要多学科协作模式,进行综合评估和治疗。尤其是围术期更需要神经内科、呼吸、心内、消化、内分泌等内科给予支持对症治疗,以保障患者安全。近年来也更加注重患者的护理、康复及心理治疗,包括患者家属的心理疏导^[46-48]。

7 结语

PROS 是一组罕见的先天性过度生长综合征,目前确诊需依据病变组织的基因测序。病变轻微者通过外科干预可矫正外观及功能,对于病变广泛、畸形严重者,现有的治疗手段效果并不理想。因其临床表型多样,诊断及治疗应建立多学科协作机制,以保障患者获得完整的诊断及有效的综合治疗。要重视对该类患者进行心理干预、加强日常护理。靶向治疗为该患者带来了希望,长期疗效还有待进一步观察。中国针对 PROS 的研究已逐步开展,未来通过多中心研究将更快推动药物研发、药物的有效性及安全性评价的开展,改善 PROS 患者的生存质量。

作者贡献: 孙丽颖、郭阳负责文献检索、分析及论文撰写;田文负责审校。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Lindhurst MJ, Parker VE, Payne F, et al. Mosaic overgrowth with fibroadipose hyperplasia is caused by somatic activating mutations in PIK3CA [J]. *Nat Genet*, 2012, 44 (8): 928-933.
- [3] Rivière JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes [J]. *Nat Genet*, 2012, 44 (8): 934-940.
- [4] Zhang B, He R, Xu Z, et al. Somatic mutation spectrum of a Chinese cohort of pediatrics with vascular malformations [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18 (1): 261.
- [5] Rios JJ, Paria N, Burns DK, et al. Somatic gain-of-function mutations in PIK3CA in patients with macrodactyly [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22 (3): 444-451.
- [6] 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.
- [7] Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome [J]. *Nature*, 2018, 558 (7711): 540-546.
- [8] 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.
- [9] Tian W, Sun L, Zhang Q, et al. Activating PIK3CA postzygotic mutations in segmental overgrowth of muscles with bone involvement in the body extremities [J]. *Mol Genet Genomics*, 2022, 297 (2): 387-396.
- [10] Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) [J]. *Exp Dermatol*, 2016, 25 (1): 17-19.
- [11] Kurek KC, Luks VL, Ayturk UM, et al. Somatic mosaic activating mutations in PIK3CA cause CLOVES syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90 (6): 1108-1115.
- [12] Lee JH, Huynh M, Silhavy JL, et al. De novo somatic mu-

- tations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly [J]. *Nat Genet*, 2012, 44 (8): 941-945.
- [13] 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.
- [14] Schulte TL, Liljenqvist U, Grgens H, et al. Hemihyperplasia-multiple lipomatosis syndrome (HHML): a challenge in spinal care [J]. *Acta Orthop Belg*, 2008, 74 (5): 714-719.
- [15] Maclellan RA, Luks VL, Vivero MP, et al. PIK3CA activating mutations in facial infiltrating lipomatosis [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 133 (1): 12e-19e.
- [16] Hafner C, López-Knowles E, Luis NM, et al. Oncogenic PIK3CA mutations occur in epidermal nevi and seborrheic keratoses with a characteristic mutation pattern [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 (33): 13450-13454.
- [17] Groesser L, Herschberger E, Landthaler M, et al. FGFR3, PIK3CA and RAS mutations in benign lichenoid keratosis [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166 (4): 784-788.
- [18] 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.
- [19] Faivre L, Crépin JC, Réda M, et al. Low risk of embryonic and other cancers in PIK3CA-related overgrowth spectrum: impact on screening recommendations [J]. *Clin Genet*, 2023, 104 (5): 554-563.
- [20] Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11 (7): 1946-1954.
- [21] Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signaling: the path to discovery and understanding [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13 (3): 195-203.
- [22] Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2 (7): 489-501.
- [23] Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signaling: the path to discovery and understanding [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13 (3): 195-203.
- [24] Huang CH, Mandelker D, Gabelli SB, et al. Insights into the oncogenic effects of PIK3CA mutations from the structure of p110alpha/p85alpha [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7 (9): 1151-1156.
- [25] 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.
- [26] Mussa A, Leoni C, Iacoviello M, et al. Genotypes and phenotypes heterogeneity in PIK3CA-related overgrowth spectrum and overlapping conditions: 150 novel patients and systematic review of 1007 patients with PIK3CA pathogenetic variants [J]. *J Med Genet*, 2023, 60 (2): 163-173.
- [27] Reynolds G, Cardaropoli S, Carli D, et al. Epidemiology of the disorders of the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) [J]. *Eur J Hum Genet*, 2023, 31 (11): 1333-1336.
- [28] Alomari AI, Chaudry G, Rodesch G, et al. Complex spinal-paraspinal fast-flow lesions in CLOVES syndrome: analysis of clinical and imaging findings in 6 patients [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32 (10): 1812-1817.
- [29] Alomari AI, Burrows PE, Lee EY, et al. CLOVES syndrome with thoracic and central phlebectasia: increased risk of pulmonary embolism [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140 (2): 459-463.
- [30] Tian W, Huang Y, Sun L, et al. Phenotypic and genetic spectrum of isolated macrodactyly: somatic mosaicism of PIK3CA and AKT1 oncogenic variants [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15 (1): 288.
- [31] Adams DR, Eng CM. Next-generation sequencing to diagnose suspected genetic disorders [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (2): 201.
- [32] Biderman Waberski M, Lindhurst M, Keppler-Noreuil KM, et al. Urine cell-free DNA is a biomarker for nephroblastoma-tosis or Wilms tumor in PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) [J]. *Genet Med*, 2018, 20 (9): 1077-1081.
- [33] Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (7): 611-619.
- [34] Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105 (21): 1607-1616.
- [35] Ezaki M, Beckwith T, Oishi SN. Macrodactyly: decision-making and surgery timing [J]. *J Hand Surg Eur Vol*, 2019, 44 (1): 32-42.
- [36] 中华医学会整形外科学分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗指南 (2019 版) [J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2019, 15 (5): 277-317.
- [37] Adams DM, Trenor CC, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies [J]. *Pediatrics*, 2016, 137 (2): e20153257.
- [38] Sandbank S, Molho-Pessach V, Farkas A, et al. Oral and

- topical sirolimus for vascular anomalies; a multicentre study and review [J]. *Acta Derm Venereol*, 2019, 99 (11): 990-996.
- [39] Maruani A, Tavernier E, Boccard O, et al. Sirolimus (rapamycin) for slow-flow malformations in children; the observational-phase randomized clinical performus trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157 (11): 1289-1298.
- [40] Singh S, Bradford D, Li X, et al. FDA approval summary: alpelisib for PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) [J]. *Clin Cancer Res*, 2023. doi: 10.1158/1078-0432.
- [41] Pagliuzzi A, Oranges T, Traficante G, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum from diagnosis to targeted therapy: a case of cloves syndrome treated with alpelisib [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 732836.
- [42] Garreta Fontelles G, Pardo Pastor J, Grande Moreillo C. Alpelisib to treat CLOVES syndrome, a member of the PIK3CA-related overgrowth syndrome spectrum [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88 (8): 3891-3895.
- [43] Ji Y, Chen S, Yang K, et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies [J]. *J Vasc Surg*, 2021, 74 (5): 1673-1681. e3.
- [44] Novartis. Study assessing the efficacy, safety and pk of alpelisib (BYL719) in pediatric and adult patients with pik3ca-related overgrowth spectrum (EPIK-P2) [EB/OL]. (2020-10-19) [2023-09-20]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04589650>.
- [45] Kobińska P, Sabata H, Vilalta O, et al. The onset of PI3K-related vascular malformations occurs during angiogenesis and is prevented by the AKT inhibitor miransertib [J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14 (7): e15619.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Raymond K, Vallow S, Saucier C, et al. Qualitative research with patients and caregivers of patients with PIK3CA related overgrowth spectrum: content validity of clinical outcome assessments [J]. *J Patient Rep Outcomes*, 2022, 6 (1): 75.

(收稿: 2023-10-07 录用: 2023-10-14)

(本文编辑: 顾呈英)



中国罕见病联盟简介

中国罕见病联盟 (China Alliance for Rare Diseases, CHARD) 是经国家卫生健康委员会医政医管局批准, 由北京协和医院、中国医药创新促进会、中国医院协会、中国研究型医院学会联合牵头发起, 具有罕见病相关专科的医疗机构、高等院校、科研院所和企业等自发组成的全国非营利性合作交流平台, 于2018年10月24日在北京正式成立。联盟发展宗旨是以推进健康中国建设为奋斗目标, 坚持以人民为中心的发展理念, 充分发挥成员主体作用, 多方通力合作, 整合优质资源, 加强对罕见病临床和相关政策研究, 完善罕见病标准化诊治体系, 推动罕见病相关生物医药产业发展, 普及患者和医务人员健康教育, 努力提升罕见病临床诊治和保障水平, 提高罕见病患者生命质量。

联盟成立以来, 始终坚持以患者为中心的理念, 在国家卫生健康委员会的指导下, 科学准确把握罕见病防治工作所处的历史阶段和面临的主要问题, 积极探索符合中国国情的罕见病防治和保障道路, 在推动全国罕见病诊疗协作网医院建立、促进罕见病信息系统建设、加强多学科交流协作、改善罕见病药物可及性、开展科普知识宣传等方面都做了大量工作, 已取得可喜成绩。

“健康中国, 一个都不能少”。联盟将连接社会各方, 凝聚共识, 在为罕见病防治和促进健康中国建设中做出不懈努力。