



子宫内膜癌中PIK3CA突变与淋巴结转移相关*

湛清渝^{1,2}, 田晨帆¹, 罗筱筱³, 杨帆⁴, 蒋鹏¹, 郑云峰^{1△}

1. 重庆医科大学附属第一医院 妇产科(重庆 400016); 2. 渝北区妇幼保健院 妇科(重庆 401120);

3. 陆军军医大学西南医院 妇产科(重庆 400038); 4. 重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室(重庆 400016)

【摘要】目的 探讨磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基α(phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)在子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)中的表达水平和突变情况,并分析其与EC淋巴结转移之间的联系。**方法** 回顾性收集2020年7月-2022年6月期间提交至重庆医科大学附属第一医院分子检测中心实验室的EC突变基因检测数据,基于EC患者的测序结果计算PIK3CA基因突变率,分析PIK3CA突变与EC临床病理参数之间的相关性,以及与蛋白表达的一致性。**结果** 本研究共纳入EC患者97例,其中PIK3CA突变率约为48.5%(47/97)。PIK3CA突变型患者的淋巴结转移率高于野生型患者(21.3% vs. 6.0%, $P=0.027$)。单因素与多因素logistic分析结果显示,组织学亚型II型[比值比(odds ratio, OR)=5.51, 95%置信区间(confidence interval, CI): 1.08~28.06, $P=0.040$],淋巴脉管浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)阳性(OR=7.96, 95%CI: 1.37~46.44, $P=0.021$)和PIK3CA突变(OR=8.58, 95%CI: 1.51~48.84, $P=0.015$)是EC淋巴结转移的独立危险因素。同时,ROC曲线显示结合临床病理参数和PIK3CA突变能更准确地预测EC淋巴结转移,曲线下面积为0.824(95%CI: 0.678~0.970)。PIK3CA突变与其蛋白表达保持较高的一致性,PIK3CA蛋白阳性的EC患者具有更高的淋巴结转移率(53.8% vs. 9.1%, $P=0.078$)。**结论** PIK3CA突变与EC淋巴结转移密切相关。

【关键词】 子宫内膜癌 PIK3CA 基因检测 TCGA分子分型

PIK3CA Somatic Mutations Are Associated With Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer

SHEN Qingyu^{1,2}, TIAN Chenfan¹, LUO Xiaoxiao³, YANG Fan⁴, JIANG Peng¹, ZHENG Yunfeng^{1△}.

1. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Gynecology, Yubei Maternal and Child Health Hospital, Chongqing 401120, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, The Southwest Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 4. Key Laboratory of Molecular Biology of Infectious Diseases, Ministry of Education, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

△ Corresponding author, E-mail: 773820559@qq.com

[Abstract] Objective To investigate the expression levels and mutation status of phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) in endometrial cancer (EC) and evaluate its association with lymph node metastasis in EC. **Methods** We retrospectively collected and analyzed EC genetic mutation testing data submitted to the Molecular Detection Center, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University between July 2020 and June 2022. The mutation rate of PIK3CA gene was calculated based on the sequencing results of EC patients, and the correlation between PIK3CA mutations and clinical pathological parameters, as well as protein expression consistency, was analyzed accordingly. **Results** A total of 97 EC patients were enrolled in this study, and PIK3CA mutations were identified in approximately 48.5% (47 out of 97 cases). The rate of lymph node metastasis in patients with PIK3CA mutations was higher than that in patients with wild-type PIK3CA (21.3% vs. 6.0%, $P=0.027$). Findings from univariate and multivariate logistic analyses indicated that histological subtype II (odds ratio [OR] = 5.51; 95% CI, 1.08-28.06; $P=0.040$), positive result for lymphovascular space invasion (LVSI) (OR = 7.96; 95% CI, 1.37-46.44; $P=0.021$), and PIK3CA mutation (OR = 8.58; 95% CI, 1.51-48.84; $P=0.015$) were independent risk factors for lymph node metastasis in EC. In addition, the receiver-operating characteristic (ROC) curves demonstrated that the combined use of clinicopathological parameters and PIK3CA mutations could more accurately predict lymph node metastasis in EC, with an area under the curve of 0.824 (95% CI, 0.678-0.970). It is noteworthy that there was a high consistency between PIK3CA mutations and

* 重庆市自然科学基金面上项目(No. CSTB2024NSCQ-MSX1240)、国家资助博士后研究人员计划(No. GZC20242141)和中国博士后科学基金面上资助项目(No. 2024M753872)资助

△ 通信作者, E-mail: 773820559@qq.com

出版日期: 2025-03-20

its protein expression, and EC patients with positive expression of PIK3CA protein had a higher rate of lymph node metastasis (53.8% vs. 9.1%, $P = 0.078$). **Conclusion** PIK3CA somatic mutations are strongly correlated with lymph node metastasis in EC.

[Key words] Endometrial carcinoma PIK3CA Genetic testing TCGA molecular subtypes

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一,同时也是女性第六大常见癌症,其发病率和死亡率在全球范围内呈上升趋势^[1]。EC患者是否存在淋巴结转移是预测疾病复发和总生存期的关键^[2]。对淋巴结进行评估和切除有助于减少癌细胞向远处扩散。然而,系统性淋巴结清扫术在低危患者中的应用仍存在争议^[3]。因此,寻找与EC淋巴结转移相关的分子标志物显得尤为重要。

闭孔淋巴结和腹主动脉旁淋巴结是EC最主要的淋巴结转移部位,其次是髂内淋巴结、髂外淋巴结和髂外淋巴结转移^[4-5],及早检测和识别淋巴结转移有助于制定更有效的治疗方案。癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)确定了4种新的分子亚型,包括POLE超突变(POLE ultramutated)、微卫星不稳定超突变(microsatellite instability, MSI)、低拷贝数(copy-number low, CN-L)和高拷贝数(copy-number high, CN-H)^[6]。尽管这些分型已被证实能有效预测EC患者的预后,但关于淋巴结转移的分子研究仍相对匮乏^[7]。

磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)是磷脂酰肌醇(PI)3-激酶(PI3K)信号通路中的关键组成部分,编码PI3K的催化亚基p110 α ^[8],其活性受细胞外生长因子^[9]和激素的刺激^[10]。越来越多的研究表明,PIK3CA基因突变参与多种人类癌症发展过程^[11],并影响细胞增殖、凋亡和代谢等多种细胞生物学功能^[11-13]。这意味着靶向PIK3CA基因有望成为治疗癌症的有效策略。尽管许多研究正在不断挖掘并阐明PIK3CA基因在癌症中的作用,但其在EC及淋巴结转移中的具体功能仍知之甚少。

本研究收集了97例EC患者的临床病理资料及基因测序数据,旨在探讨PIK3CA突变与EC患者临床病理因素及蛋白表达之间的关系,并明确PIK3CA突变与淋巴结转移之间的联系。

1 资料与方法

1.1 研究队列

回顾性分析2020年7月-2022年6月期间,提交至重庆医科大学附属第一医院分子检测中心实验室进行基因突

变检测的原发性EC患者样本,共97例。收集所有患者的肿瘤特征、临床病理资料及测序数据,包括年龄、体质指数(body mass index, BMI)、FIGO分期、组织学亚型、肌层浸润深度、宫颈间质浸润、Ca125、淋巴脉管浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)、TCGA分子分型、淋巴结转移和基因突变类型。EC的组织学类型包括子宫内膜腺癌(endometrioid endometrial carcinoma, EEC)和非内膜样子宫内膜癌(non-endometrioid endometrial carcinoma, NEEC)两类,其中,NEEC包括浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、癌肉瘤等。由于不同组织学类型具有不同的分子特征、显微外观和自然病史,根据修订的FIGO分期指南,本研究将组织学亚型分为I型(非侵袭性组织学类型:G1-G2 EEC,即低级别子宫内膜腺癌)和II型(侵袭性组织学类型:G3 EEC和NEEC,即高级别子宫内膜腺癌和非内膜样子宫内膜癌)^[14-15]。本研究获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会的批准(伦理编号:K2024-012-288),所有参与研究的患者均签署了知情同意书并严格遵守隐私保护原则。

1.2 样本的收集和测序

所有甲醛固定和石蜡包埋肿瘤组织样本由两名经验丰富的病理学专家进行验证。使用QIAamp基因组DNA提取试剂盒(Qiagen)提取DNA,并构建测序文库。随后,基因组DNA被剪切成150~250 bp片段,进行末端修复、A尾化,并连接到适配器。基因组文库与特定基因面板(Roche NimbleGen)杂交,其中包括基因靶区域(即选定的外显子、热点区域和完整编码区域)。然后,捕获的文库被混合并在HiSeq2500 NGS平台(Illumina Inc.)上进行测序。在删除低质量测序数据后,将reads对齐到人类参考基因组,并校正测序数据中的碱基质量分数。利用高通量测序平台和下一代测序(next-generation sequencing, NGS)检测方法,对49个内膜癌密切相关基因和5个化疗相关基因(8个位点)进行测序。测序包括单核苷酸变异(single nucleotide variation, SNV)、小片段缺失和插入(indel)、MSI、拷贝数变异(copy number variation, CNV)、基因融合等多种突变类型。同时,还对EC的遗传相关基因进行种系突变检测。

1.3 组织芯片制备及免疫组化染色分析

对新鲜组织进行甲醛固定及石蜡包埋。根据HE染

色切片的肿瘤位置对石蜡标本进行标记,选择标记的肿瘤组织区域采样并制备组织芯片。经过烤片、脱蜡、水化及高压热修复后,室温封闭30 min。弃去封闭液,抗PIK3CA(1:200, ab135384, Abcam)室温孵育2 h。随后,滴加相应兔二抗,室温孵育15 min。梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树脂封片后,在镜下观察并拍照。每个样本随机观察5个高倍镜视野($\times 400$)并根据肿瘤细胞阳性率及着色强度分别进行评分:①按照细胞阳性率评分:0分为无着色,1分为6%~25%,2分为26%~50%,3分为>51%。②按照着色强度评分:0分为无着色,1分为淡黄色,2分为黄色,3分为棕黄色。总分=细胞阳性率评分 \times 着色强度评分,总分 ≥ 1 分为阳性表达组,0分为阴性表达组。

1.4 随访

根据指南建议,术后前2年每3个月进行一次随访,随后3年每6个月进行一次随访,此后每年进行一次随访^[6]。随访计划包括定期进行妇科查体和辅助检查。临床病理和随访数据由经过培训的助手收集和整理,并使用标准化的数据收集表进行记录,由一位主治医师进行审核。该研究的随访截止日期为2024年4月25日。

1.5 统计学方法

所有统计分析均采用SPSS(版本25.0)和R语言(版本4.2.1)。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行组间比较;计数资料以频数(%)表示,采用卡方检验或Fisher精确概率法评估组间变量的差异。采用多因素logistic回归分析确定与淋巴结转移相关的独立危险因素,评估比值比(odds ratio, OR)并展示其95%置信区间(confidence

interval, CI)。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)值衡量不同变量对EC淋巴结转移的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PIK3CA突变频率、突变类型及其与TCGA分子分型的关系

本研究回顾性收集了97例接受基因检测的EC患者临床资料及基因突变信息等相关记录。结果表明,PIK3CA是EC最常见的突变类型之一,占有接受基因检测患者的48.5%(47/97, 图1A)。基因图谱显示所有PIK3CA基因突变类型以错义突变(missense variant)为主,占有突变类型的85.1%(40/47);其次是同义突变(synonymous variant)占6.4%(3/47);而少数突变类型有框内缺失(inframe deletion)、终止突变(stop gained)以及合并突变[错义突变合并剪接区域变异(splice region variant)](图1B)。根据TCGA分子分型,本研究发现在所有携带PIK3CA突变基因的患者队列中,CN-L占比最高(70.2%, 33/47),其次是CN-H(14.9%, 7/47)和微卫星高度不稳定性(high-level microsatellite instability, MSI-H)(10.6%, 5/47),而POLEmut占比最低(4.3%, 2/47)(图1C)。

2.2 PIK3CA突变状态对EC患者临床病理特征的影响

患者的基本临床病理资料见表1。在整个队列中,患者的平均年龄为(53.91 \pm 11.55)岁,大部分EC患者为FIGO I期(70.1%),浅肌层浸润(72.2%)及LVSI阴性

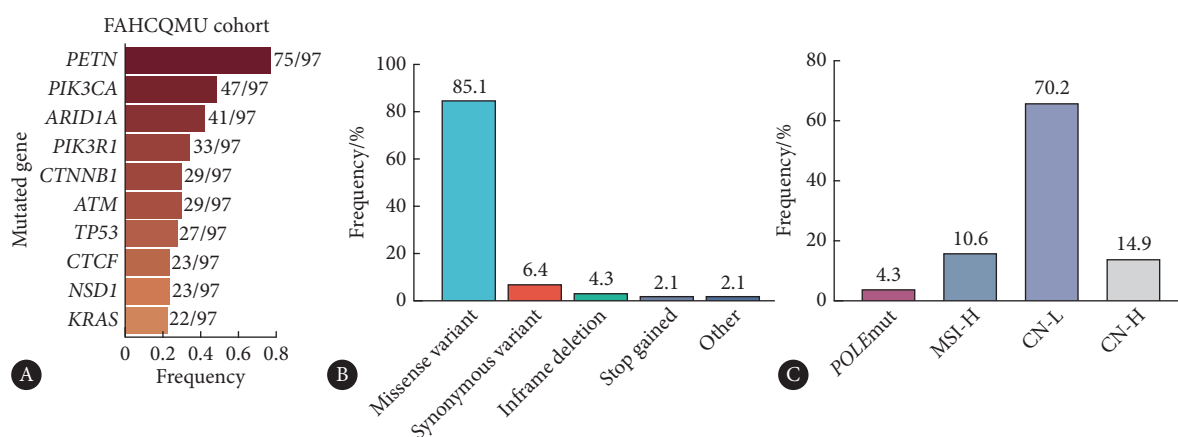


图1 PIK3CA基因突变在EC患者队列中的特征分析

Fig 1 Characterization of PIK3CA mutations in the EC patient cohorts

POLEmut: POLE ultramutated; MSI-H: microsatellite instability-high; CN-L: low copy number type; CN-H: high copy number type; PTEN: phosphatase and tensin homolog; PIK3CA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; ARID1A: AT-rich interaction domain 1A; PIK3R1: phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1; CTNBN1: catenin beta 1; ATM: ataxia telangiectasia-mutated; TP53: tumor protein p53; CTCF: CCCTC-binding factor; NSD1: nuclear receptor binding SET domain protein 1; KRAS: Kirsten rats arcomaviral oncogene homolog. A, Gene mutation frequency in the patient cohort (n = 97) from The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (FAHCQMU); B, types and frequencies of PIK3CA gene mutations (n = 47); C, the proportion of TCGA molecular subtypes in the patient cohort (n = 47).

表 1 基于 *PIK3CA* 不同突变状态子宫内膜癌患者的临床病理资料特征
Table 1 Clinical characteristics of endometrial cancer patients based on different *PIK3CA* mutation types

Variable	Total (n = 97)	<i>PIK3CA</i> mutation status		P
		Wild-type (n = 50)	Mutated-type (n = 47)	
Age/yr., $\bar{x} \pm s$	53.91 ± 11.55	54.16 ± 13.01	53.64 ± 9.90	0.825
BMI/(kg/m ²), $\bar{x} \pm s$	24.70 ± 4.32	24.92 ± 3.84	24.45 ± 4.80	0.595
FIGO stage/case (%) ^b				0.796
I	68 (70.1)	36 (72.0)	32 (68.1)	
II	11 (11.3)	6 (12.0)	5 (10.6)	
III	18 (18.6)	8 (16.0)	10 (21.3)	
Histological subtype/case (%)				0.482
Type I	69 (71.1)	34 (68.0)	35 (74.5)	
Type II	28 (28.9)	16 (32.0)	12 (25.5)	
Myometrial invasion/case (%)				0.064
< 1/2	70 (72.2)	32 (64.0)	38 (80.9)	
≥ 1/2	27 (27.8)	18 (36.0)	9 (19.1)	
Cervical stromal invasion/case (%)				0.437 ^a
No	90 (92.8)	45 (90.0)	45 (95.7)	
Yes	7 (7.2)	5 (10.0)	2 (4.3)	
Ca125/case (%)				0.892
< 35 U/mL	81 (83.5)	42 (84.0)	39 (83.0)	
≥ 35 U/mL	16 (16.5)	8 (16.0)	8 (17.0)	
LVSI/case (%)				0.900
Negative	83 (85.6)	43 (86.1)	40 (85.1)	
Positive	14 (14.4)	7 (14.9)	7 (14.9)	
Lymph node metastasis/case (%)				0.027
No	84 (86.6)	47 (94.0)	37 (78.7)	
Yes	13 (13.4)	3 (6.0)	10 (21.3)	
Molecular classification/case (%)				0.009
<i>POLE</i> mut	13 (13.5)	11 (22.0)	2 (4.3)	
MSI-H	17 (17.5)	12 (24.0)	5 (10.6)	
CN-L	55 (56.7)	22 (44.0)	33 (70.2)	
CN-H	12 (12.3)	5 (10.0)	7 (14.9)	

BMI: body mass index; LVSI: lymphovascular space invasion; the other abbreviations are explained in the note to Fig 1. ^a Fisher's exact test was used; ^b endometrial cancer was staged according to the 2023 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system.

(85.6%)。组织学亚型以G1-G2 EEC为主, 约占71.1%。大多数患者并不伴有淋巴结转移(86.6%), 仅有13例(13.4%)患者发生了淋巴结转移。进一步比较*PIK3CA*突变型与野生型患者的临床病理差异, 结果显示, *PIK3CA*突变型患者主要以FIGO I - II期(78.7%)和G1-G2 EEC(74.5%)为主, 与*PIK3CA*野生型患者相比, 二者之间并无明显差异($P>0.05$)。然而, *PIK3CA*突变型患者的淋

巴结转移率高于野生型患者(21.3% vs. 6.0%, $P=0.027$), 且大部分为盆腔淋巴结转移(9/10), 仅有1例患者发生了盆腔伴腹主动脉旁淋巴结转移; 而*PIK3CA*野生型患者仅有3例发生了淋巴结转移, 且均为盆腔淋巴结转移。此外, 在*PIK3CA*突变型患者中, *POLE*mut(4.3% vs. 22.0%)和MSI-H(10.6% vs. 24.0%)的比例低于*PIK3CA*野生型患者($P=0.009$)。

2.3 *PIK3CA*突变在预测EC患者淋巴结转移中的应用价值

结果见表2和图2。多因素logistic回归分析结果显示,组织学亚型 II 型(OR=5.51, 95%CI: 1.08 ~ 28.06, $P=0.040$)、LVSI阳性(OR=7.96, 95%CI: 1.37 ~ 46.44,

$P=0.021$)和*PIK3CA*突变(OR=8.58, 95%CI: 1.51 ~ 48.84, $P=0.015$)是EC淋巴结转移的独立危险因素。此外,ROC曲线显示联合*PIK3CA*突变与临床病理参数(组织学亚型和LVSI)对于EC淋巴结转移的预测准确性高于单独

表 2 单因素和多因素logistic回归分析EC淋巴结转移相关危险因素

Table 2 Univariate and multivariate logistic analysis of risk factors associated with lymph node metastasis in EC

Variable	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Age/yr.				
≤ 60	Ref		—	—
> 60	3.14 (0.94-10.52)	0.063	—	—
BMI/(kg/m ²)				
< 24	Ref		—	—
≥ 24	0.49 (0.15-1.63)	0.246	—	—
FIGO stage				
I	Ref		Ref	
II	2.30 (0.40-13.17)	0.351	1.22 (0.09-16.20)	0.878
III	3.97 (1.05-15.01)	0.042	2.30 (0.37-14.24)	0.372
Histological subtype				
Type I	Ref		Ref	
Type II	5.12 (1.50-17.43)	0.009	5.51 (1.08-28.06)	0.040
Myometrial invasion				
< 1/2	Ref		—	—
≥ 1/2	1.76 (0.52-5.96)	0.363	—	—
Cervical stromal invasion				
No	Ref		—	—
Yes	2.87 (0.50-16.65)	0.239	—	—
Ca125/(U/mL)				
< 35	Ref		—	—
≥ 35	1.64 (0.40-6.77)	0.495	—	—
LVSI				
Negative	Ref		Ref	
Positive	12.83 (3.37-48.87)	<0.001	7.96 (1.37-46.44)	0.021
<i>PIK3CA</i> mutation status				
Wild-type	Ref		Ref	
Mutated-type	4.23 (1.09-16.50)	0.038	8.58 (1.51-48.84)	0.015
Molecular classification				
<i>POLE</i> mut	Ref		—	—
MSI-H	2.57 (0.24-28.09)	0.439	—	—
CN-L	1.20 (0.13-11.25)	0.873	—	—
CN-H	6.00 (0.56-63.98)	0.138	—	—

OR: odds ratio; BMI: body mass index; Ref: reference; LVSI: lymphovascular space invasion; the other abbreviations are explained in the note to Fig 1.

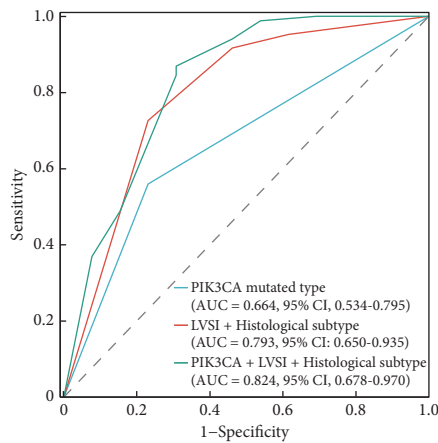
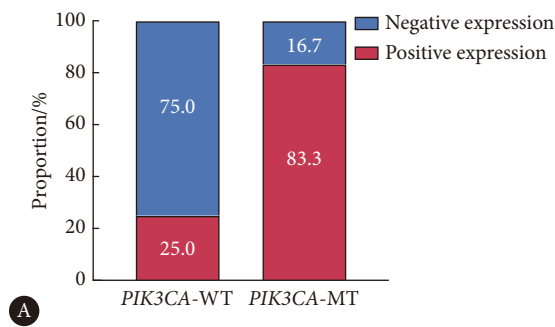
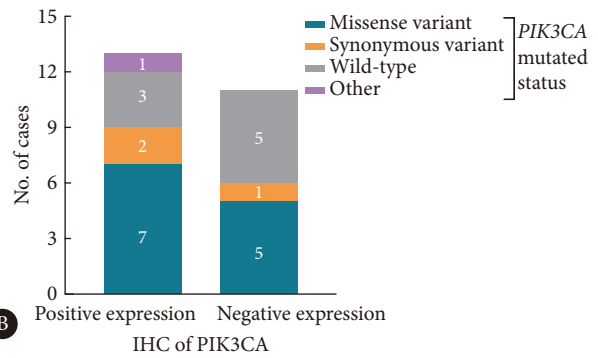


图 2 *PIK3CA* 突变与临床病理参数联合预测 EC 淋巴结转移的 ROC 曲线
Fig 2 ROC curves of the prediction of lymph node metastasis in EC by the combined use of *PIK3CA* mutation and clinical pathological parameters

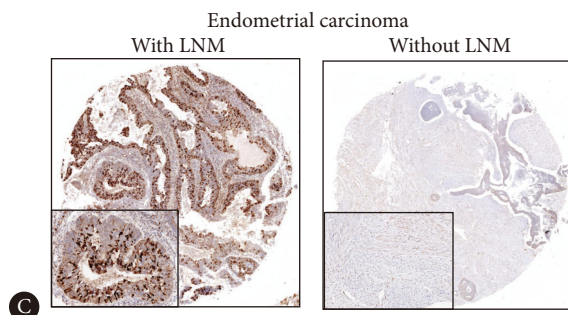
AUC: area under the curve; LVSI: lymphatic vessel space invasion.



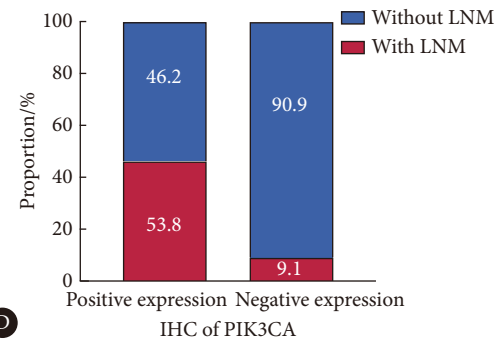
A



B



C



D

图 3 *PIK3CA* 突变与蛋白表达一致性及其与 EC 淋巴结转移的关系

Fig 3 Analysis of the consistency between *PIK3CA* mutations and protein expression, as well as their correlation with lymph node metastasis in EC

LNM: lymph node metastasis; *PIK3CA*-WT: *PIK3CA* wild-type; *PIK3CA*-MT: *PIK3CA* mutant-type. A, The proportion of positive and negative expression of *PIK3CA* protein under different *PIK3CA* mutation statuses (*PIK3CA*-WT: $n = 12$, *PIK3CA*-MT: $n = 12$). B, Distribution of different *PIK3CA* mutation types in the positive ($n = 13$) and negative ($n = 11$) expression states of *PIK3CA* protein. C, Representative images of the tissue microarray, illustrating the overall structure (original magnification $\times 40$) and a detailed view (original magnification $\times 200$). D, Distribution of lymph node metastasis status in the positive ($n = 13$) and negative ($n = 11$) expression states of *PIK3CA* protein.

3 讨论

本研究通过对 97 例患者进行基因组学分析, 深入探讨 EC 的基因组特征及其与临床病理之间的关联, 挖掘 EC 潜在病因, 为其诊断、预后评估和治疗策略提供了新

思路。研究综合分析了基因组数据, 发现 *PIK3CA* 基因在 EC 中的突变率高达 48.5%, 在所有突变中占比较高, 与 TCGA 数据库中 *PIK3CA* 突变率相近 (49.9%, 数据未展示)。已有研究表明, *PIK3CA* 在癌组织中常发生突变, 对于疾病的临床诊断、预后评估和治疗方案的选择具有重

2.4 *PIK3CA* 蛋白表达与 *PIK3CA* 突变之间的一致性

本研究进一步对 24 例 EC 组织进行免疫组化染色, 分析 *PIK3CA* 突变状态与 *PIK3CA* 蛋白表达之间的一致性。结果显示, 在 *PIK3CA* 突变型的 EC 组织中, 10 例 (83.3%) 肿瘤样本显示 *PIK3CA* 蛋白表达阳性; 而在 *PIK3CA* 野生型 EC 组织中, 仅有 3 例 (25.0%) 肿瘤样本呈 *PIK3CA* 蛋白表达阳性 ($P = 0.004$, 图 3A)。具体而言, *PIK3CA* 蛋白表达阳性组中, *PIK3CA* 突变以错义突变为主, 而 *PIK3CA* 阴性组则主要以错义突变和野生型为主 (图 3B)。进一步通过免疫组化分析, 结果显示 *PIK3CA* 蛋白阳性表达组淋巴结转移率高于 *PIK3CA* 蛋白阴性表达组 (53.8% vs. 9.1%, $P = 0.078$), 与上述结果一致 (图 3C、3D)。

要意义^[17-18]。然而, *PIK3CA* 突变状态与 EC 之间的关系尚不明确。

既往研究证实, *PIK3CA* 突变在癌症发生发展中扮演着重要角色, 并与多种临床病理特征相关, 包括肿瘤位置、低分化和腹膜转移等^[19]。本研究发现 *PIK3CA* 突变特征与 EC 肿瘤分化程度、组织学亚型及 FIGO 分期之间并无明显关系, 而与 TCGA 分子分型有关。在携带 *PIK3CA* 突变基因的 EC 患者中, *POLEmut* 占比明显低于 *PIK3CA* 野生型患者。鉴于 *POLEmut* 突变型 EC 患者通常具有良好预后特征, 这可能与携带 *PIK3CA* 突变的患者预后不良有着密切联系。更重要的是, 本研究发现 *PIK3CA* 突变状态与 EC 患者淋巴结转移密切相关。与 *PIK3CA* 野生型患者相比, *PIK3CA* 突变型患者的淋巴结转移率更高 (21.3% vs. 6.0%, $P < 0.05$)。通过单因素和多因素 logistic 分析, *PIK3CA* 突变被确定为 EC 淋巴结转移的独立危险因素。此外, 组织学亚型和 *LVSI* 也被确认为 EC 淋巴结转移的独立危险因素, 这与其他研究结论一致^[20-21]。

本研究还通过组织芯片和免疫组化染色比较了 *PIK3CA* 突变类型和蛋白表达之间的联系, 发现 *PIK3CA* 蛋白在突变型 EC 组织中的表达水平明显增高; 相反, 在 *PIK3CA* 野生型患者组织中则明显降低。与此同时, 在 *PIK3CA* 蛋白阳性表达组中, EC 的淋巴结转移发生率高于阴性表达组患者, 提示 *PIK3CA* 阳性表达可能是 EC 淋巴结转移的潜在正调节因子, 并在淋巴结转移过程中发挥重要作用。

结合上述临床病理参数与 *PIK3CA* 突变, 本研究发现其对 EC 淋巴结转移的预测准确性明显优于单一变量。迄今为止, EC 患者肿瘤的异质性可能是导致不同治疗效果、转移和临床结局的主要原因, 因此不断挖掘新的肿瘤分子标志物有助于识别新的分子亚型。针对 *PIK3CA* 突变患者人群, 应加强临床监测和随访, 及早发现淋巴结转移并采取积极的治疗措施, 以期改善预后。

目前, 多种 *PIK3CA* 抑制剂正在开发, 这些抑制剂针对不同的 *PI3K* 亚型和通路进行设计, 以实现精准治疗。一项 III 期临床试验显示, 携带 *PIK3CA* 突变的 $HR^+/HER2^-$ 晚期乳腺癌患者在接受内分泌治疗期间, 口服 *PI3K* 选择性抑制剂 *Alpelisib* 联合 *氟维司群* 可有效延长无进展生存期和总生存期^[22], 表明其潜在的临床应用价值。本研究发现, 错义突变是 *PIK3CA* 最常见的突变类型, 由单个碱基改变引起, 影响蛋白的结构和功能^[23]。因此, 针对高频突变位点设计特异性的靶向药物将是未来研究的重要方向。目前, *PIK3CA* 突变与癌症患者生存之间的联系尚存在争议。DRAAISMA 等^[24]通过分析 TCGA 数据集发现, *PIK3CA* 基因突变与弥漫性胶质瘤患者的不良预后相

关。另一项荟萃分析显示, *PIK3CA* 蛋白高表达与胃癌患者预后不佳相关, 而 *PIK3CA* 基因突变未显示出对总生存期的预测价值^[25]。由于本研究的随访时间较短, 关于 *PIK3CA* 基因突变对 EC 患者生存期的影响及其在预后评估中的价值仍需进一步探讨。

本研究旨在揭示突变基因与临床特征之间的潜在关联。尽管 NGS 技术尚未在临床实践中普及, 随着 NGS 技术的发展和成本降低, 未来可通过术前诊断性标本的基因检测, 评估高危人群, 帮助制定手术和治疗方案。

本研究尚存局限性。首先, 鉴于随访时间较短, 本研究未能深入探究 *PIK3CA* 突变状态对患者生存预后的影响, 特别是接受靶向治疗及免疫治疗的患者人群。其次, 尽管本研究对福尔马林固定和石蜡包埋 (FFPE) 样本来源的基因组进行验证以确保检测结果的准确性, 但与冷冻样本相比, FFPE 这种处理方法仍可能会导致 DNA 降解和修饰。此外, 鉴于免疫组织化学染色的样本例数较少, *PIK3CA* 蛋白表达与 *PIK3CA* 突变之间的一致性, 以及 *PIK3CA* 蛋白阳性表达与 EC 淋巴结转移之间的关联, 仍需要在今后的研究加以佐证。最后, 本研究所获得的测序数据来自单中心, 因此所观察到的结果需要在独立、多中心的临床研究中进一步验证。尽管如此, 本研究仍有望为 EC 淋巴结转移的机制理解和治疗提供新的理论依据。

* * *

作者贡献声明 湛清渝负责正式分析、初稿写作和审读与编辑写作, 田晨帆负责数据审编, 罗筱筱负责正式分析, 杨帆负责调查研究和验证, 蒋鹏负责经费获取和验证, 郑云峰负责论文构思、数据审编、经费获取、初稿写作和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution SHEN Qingyu is responsible for formal analysis, writing--original draft, and writing--review and editing. TIAN Chenfan is responsible for data curation. LUO Xiaoxiao is responsible for formal analysis. YANG Fan is responsible for investigation and validation. JIANG Peng is responsible for funding acquisition and validation. ZHENG Yunfeng is responsible for conceptualization, data curation, funding acquisition, writing--original draft, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
- [2] ZHENG Y, JIANG P, TU Y, et al. Incidence, risk factors, and a prognostic

- nomogram for distant metastasis in endometrial cancer: a SEER-based study. *Int J Gynaecol Obstet*, 2024, 165(2): 655-665. doi: 10.1002/ijgo.15264.
- [3] BOGANI G, Di DONATO V, PAPANIA A, *et al.* Evaluating long-term outcomes of three approaches to retroperitoneal staging in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2022, 166(2): 277-283. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.06.007.
- [4] PETOUSIS S, CHRISTIDIS P, MARGIOULA-SIARKOU C, *et al.* Combined pelvic and para-aortic is superior to only pelvic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(1): 249-263. doi: 10.1007/s00404-020-05587-2.
- [5] SUCHETHA S, REMA P, VIKRAM S, *et al.* Role of lymphadenectomy and its impact on survival in endometrial carcinoma - an institutional experience. *Gulf J Oncolog*, 2015, 1(17): 30-33.
- [6] BANZ-JANSEN C, HELWEG L P, KALTSCHMIDT B. Endometrial cancer stem cells: Where do we stand and where should we go? *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3412. doi: 10.3390/ijms23063412.
- [7] 刘叶, 刘小云, 颜淑梅, 等. 二代测序在子宫内膜癌分子分型的临床应用. *中山大学学报(医学科学版)*, 2023, 44(2): 217-223. doi: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ.med.sci).2023.0205.
- LIU Y, LIU X Y, YAN S M, *et al.* Clinical application of next-generation sequencing in molecular typing of endometrial cancer. *Journal of Sun Yat-Sen University (Medical Sciences)*, 2023, 44(2): 217-223. doi: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ.med.sci).2023.0205.
- [8] DING Q, ZHU W, DIAO Y, *et al.* Elucidation of the mechanism of action of ginseng against acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by a network pharmacology-based strategy. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 611794. doi: 10.3389/fphar.2020.611794.
- [9] LIU J, HAN X, ZHANG T, *et al.* Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: from mechanism to therapy. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 116. doi: 10.1186/s13045-023-01512-7.
- [10] FANG H, YANG Z, YANG L. Protective effect of *Houttuynia cordata* extract on propofol-induced injury of rat hippocampal neurons by regulating PI3K/Akt and Toll-like receptor 4/NF- κ B signaling pathway. *Neuroreport*, 2021, 32(7): 577-582. doi: 10.1097/wnr.0000000000001627.
- [11] COBLEIGH M A, LAYNG K V, MAUER E, *et al.* Comparative genomic analysis of PIK3R1-mutated and wild-type breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*, 2024, 204(2): 407-414. doi: 10.1007/s10549-023-07196-4.
- [12] THARIN Z, RICHARD C, DERANGÈRE V, *et al.* PIK3CA and PIK3R1 tumor mutational landscape in a pan-cancer patient cohort and its association with pathway activation and treatment efficacy. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 4467. doi: 10.1038/s41598-023-31593-w.
- [13] 张静, 朱静, 冷洁, 等. PIK3CA相关过度生长谱研究新进展. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(5): 512-515. doi: 10.13406/j.cnki.cyx.003238.
- ZHANG J, ZHU J, LENG J, *et al.* New advances in the study of PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Journal of Chongqing Medical University*, 2023, 48(5): 512-515. doi: 10.13406/j.cnki.cyx.003238.
- [14] BEREK J S, MATIAS-GUIU X, CREUTZBERG C, *et al.* FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023, 162(2): 383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923.
- [15] ZHENG Y, SHEN Q, YANG F, *et al.* A nomogram model to predict recurrence of early-onset endometrial cancer after resection based on clinical parameters and immunohistochemical markers: a multi-institutional study. *Front Oncol*, 2024, 14: 1442489. doi: 10.3389/fonc.2024.1442489.
- [16] OAKNIN A, BOSSE T J, CREUTZBERG C L, *et al.* Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022, 33(9): 860-877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
- [17] MOSELE F, STEFANOVSKA B, LUSQUE A, *et al.* Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2020, 31(3): 377-386. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.006.
- [18] KIM J W, LIM A R, YOU J Y, *et al.* PIK3CA mutation is associated with poor response to HER2-targeted therapy in breast cancer patients. *Cancer Res Treat*, 2023, 55(2): 531-541. doi: 10.4143/crt.2022.221.
- [19] CATHRYN R H, KUMAR S U, R G, *et al.* An integrated investigation of structural and pathway alteration caused by PIK3CA and TP53 mutations identified in cfDNA of metastatic breast cancer. *J Cell Biochem*, 2023, 124(2): 188-204. doi: 10.1002/jcb.30354.
- [20] PETERS E E M, LEÓN-CASTILLO A, SMIT V, *et al.* Defining substantial lymphovascular space invasion in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41(3): 220-226. doi: 10.1097/pgp.0000000000000806.
- [21] SUN Y, WANG Y, CHENG X, *et al.* Risk factors for pelvic and para-aortic lymph node metastasis in non-endometrioid endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2024, 50(4): 108260. doi: 10.1016/j.ejso.2024.108260.
- [22] ANDRÉ F, CIRUELOS E, RUBOVSKY G, *et al.* Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
- [23] AVERDUNK L, STICHT H, SUROWY H, *et al.* The recurrent missense mutation p. (Arg367Trp) in YARS1 causes a distinct neurodevelopmental phenotype. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(12): 1755-1768. doi: 10.1007/s00109-021-02124-9.
- [24] DRAAISMA K, WIJNENGA M M, WEENINK B, *et al.* PI3 kinase mutations and mutational load as poor prognostic markers in diffuse glioma patients. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3: 88. doi: 10.1186/s40478-015-0265-4.
- [25] LI H, CHEN S, LI H, *et al.* Association between PIK3CA alteration and prognosis of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2018, 9(7): 7651-7659. doi: 10.18632/oncotarget.23871.

(2024-07-22收稿, 2025-03-03修回)

编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*