

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸肌醇-3-激酶对原发性肝癌
TACE 治疗反应的预测作用

沈建东, 戴 锋, 王 斌, 王晓维, 丁 苇, 殷梦杰, 蒋逢辰, 付守忠

【摘要】 目的 探讨经导管动脉化疗栓塞术(TACE)治疗的原发性肝癌患者磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸肌醇-3-激酶(PIK3CA)的表达及其与 TACE 治疗反应的相关性。**方法** 从 TCGA 数据库下载 425 例肝癌患者 PIK3CA 的表达量。利用 GSE104580 数据集内 TACE 治疗敏感和不敏感患者癌组织 PIK3CA 表达量,分析两组基因表达差异,绘制 ROC 曲线分析 TACE 治疗敏感性与 PIK3CA 表达的相关性。从 GSE14520 数据集下载具有完整临床资料、接受 TACE 治疗的肝细胞癌 27 例,基于 PIK3CA 的表达量最佳截断值,分成 PIK3CA 高表达组和 PIK3CA 低表达组,比较两组患者的临床资料。应用“survminer”R 包进行 Kaplan-Meier 生存分析。**结果** 肝癌组织 PIK3CA 表达明显高于癌旁组织;TACE 不敏感患者癌组织 PIK3CA 表达量高于 TACE 敏感患者,TACE 治疗敏感性与 PIK3CA 表达相关性的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.645;生存分析显示 PIK3CA 表达量越低,患者生存时间越长,且 1、2、3 年的 AUC 分别为 0.765、0.713、0.633。**结论** PIK3CA 对于肝细胞癌有一定的诊断价值,有可能作为 TACE 治疗敏感性的预测指标。

【关键词】 肝细胞肝癌;经导管动脉化疗栓塞术;磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸肌醇-3-激酶
中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-04-0382-04

The application of PIK3CA in predicting the efficacy of TACE in the treatment of primary liver cancer SHEN Jiandong, DAI Feng, WANG Bin, WANG Xiaowei, DING Wei, YIN Mengjie, JIANG Fengchen, FU Shouzhong. Department of Vascular Intervention, Nantong Municipal No.3 People's Hospital, Nantong, Jiangsu Province 226001, China

Corresponding author: FU Shouzhong, E-mail: syfsz0186@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the expression of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha(PIK3CA) in primary liver cancer patients receiving transcatheter arterial chemoembolization (TACE) by using bioinformatics method, and to explore the correlation between the PIK3CA expression level and the therapeutic response to TACE treatment. **Methods** The PIK3CA expression levels of 425 patients with liver cancer were downloaded from the TCGA database. PIK3CA expression levels in the cancer tissues of sensitive patients and insensitive patients to TACE treatment obtained from GSE104580 data set were used to analyze the gene expression differences between the two groups. ROC curve was drawn to analyze the correlation between TACE treatment sensitivity and PIK3CA expression. A total of 27 patients with hepatocellular carcinoma, who had complete clinical data and received TACE treatment, were downloaded from GSE14520 data set. Based on the optimal cut-off value of PIK3CA expression, the 27 patients were divided into PIK3CA high-expression group and PIK3CA low-expression group. The clinical data were compared between the two groups. The “survminer” R package was used to perform the Kaplan-Meier survival analysis. **Results** The expression level of PIK3CA within hepatocellular carcinoma tissues was obviously higher than that in the paracancerous tissues. The expression level of PIK3CA within cancer tissues in insensitive patients to TACE treatment was higher than that in sensitive patients to TACE treatment. The area under ROC curve

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.04.007

基金项目:江苏省南通市科学技术局基金(MS12021034)

作者单位:226001 江苏南通 南通市第三人民医院介入血管科

通信作者:付守忠 E-mail: syfsz0186@163.com

(AUC) for the correlation between TACE treatment sensitivity and PIK3CA expression was 0.645. Survival analysis revealed that the lower the PIK3CA expression level was, the longer the survival time of patients would be, moreover, the one-year, 2-year and 3-year AUC values were 0.765, 0.713 and 0.633 respectively.

Conclusion PIK3CA level carries certain diagnostic value for hepatocellular carcinoma, and probably it may be used as a predictor of sensitivity to TACE treatment. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 383-385)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha

迄今为止,尚缺少能够预测原发性肝癌患者对经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗反应的生物标志物。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)是一种由催化亚基和调节亚基组成的异二聚体脂质激酶,可产生磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸(PIP3)。AKT 与 PIP3 结合被磷酸化激活,AKT 还可介导各种靶点调节细胞周期和代谢等细胞功能^[1]。有文献报道了几个触发 PI3K/AKT/mTOR 激活的遗传事件,其中,磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha, PIK3CA)的激活突变占据了重要位置^[2]。人类原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的 PIK3CA 突变频率为 4%~6%^[3]。小鼠模型仅证明活化的 PIK3CA 与活化的 yes 相关蛋白 1(YAP)、RasV12 或 c-Met 联合具有协同致癌作用。

本研究运用癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库中的肝癌样本资料,分析 PIK3CA 在 HCC 及癌旁组织中的表达情况,探讨 PIK3CA 表达量与生存预后的关系。在 GEO 数据库 GSE14520 数据集下载接受 TACE 治疗的肝癌患者完整的临床资料,分析 PIK3CA 的表达情况,探讨 PIK3CA 与 TACE 治疗反应的相关性,为肝癌患者提供 TACE 治疗反应的预测指标。

1 材料与方法

1.1 原始数据

从 TCGA 数据库下载 425 例肝癌患者(其中肿瘤标本 374 份,癌旁标本 51 份)的 PIK3CA 表达数据。GEO 数据库 GSE104580 数据集下载接受 TACE 治疗的 148 例肝癌患者(TACE 治疗有反应 81 例, TACE 抵抗 67 例)的 PIK3CA 表达数据。GEO 数据库 GSE14520 数据集下载接受 TACE 治疗,且有完整临床资料的 HCC 患者 27 例。

1.2 生存分析

应用“survminer”R 包,纳入 27 例接受 TACE 治

疗的 HCC 患者的生存信息,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。选择“timeROC”R 包绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,分析 PIK3CA 对于 TACE 不敏感的预测价值。

1.3 统计学分析

使用 R 4.1.0 和 SPSS 25.0 软件。计数资料以频数和构成比表示,两组比较采用 χ^2 检验。比较两组基因表达差异运用 Student *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析

从 GSE14520 数据集下载接受 TACE 治疗的 HCC 患者 27 例,其中 PIK3CA 高表达 19 例,PIK3CA 低表达 8 例,比较两组患者的基线资料,结果各项指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 肝癌组织和癌旁组织中 PIK3CA 表达情况

结果表明,癌组织 PIK3CA 表达量明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.3 TACE 不敏感和敏感患者癌组织 PIK3CA 表达情况

比较 GSE104580 数据集内 TACE 不敏感患者和 TACE 敏感患者癌组织内 PIK3CA 表达量,结果 TACE 不敏感患者癌组织 PIK3CA 表达量高于 TACE 敏感患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

2.4 PIK3CA 表达量与 TACE 治疗敏感的相关性

绘制 ROC 曲线预测 PIK3CA 表达与 TACE 敏感的相关性,结果显示曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.645,表明 PIK3CA 具有 TACE 治疗敏感性的预测价值,见图 3。

2.5 PIK3CA 高表达组和 PIK3CA 低表达组总生存期比较

将 GSE14520 数据集中肝癌切除术后复发行 TACE 治疗患者分成 PIK3CA 高表达组和 PIK3CA 低表达组,比较两组患者的总生存期,结果差异有统计学意义($P = 0.049$),见图 4。

表 1 PIK3CA 高表达组与低表达组基线资料比较(例)

| 基线资料 | 高表达组(n=19) | 低表达组(n=8) | P 值 |
|------------|------------|-----------|-------|
| 性别 | | | 1.000 |
| 男 | 13 | 5 | |
| 女 | 6 | 3 | |
| 年龄 | | | 0.437 |
| ≤51 岁 | 10 | 4 | |
| >51 岁 | 9 | 4 | |
| ALT | | | 0.209 |
| ≤50 U/L | 11 | 2 | |
| >50 U/L | 8 | 6 | |
| 肿瘤大小 | | | 1.000 |
| ≤5 cm | 13 | 5 | |
| >5 cm | 6 | 3 | |
| 肿瘤结节 | | | 0.616 |
| 单个 | 16 | 6 | |
| 多个 | 3 | 2 | |
| 肝硬化 | | | 0.513 |
| 有 | 18 | 7 | |
| 无 | 1 | 1 | |
| TNM 分期 | | | 0.633 |
| I/II 期 | 13 | 7 | |
| III/IV 期 | 6 | 1 | |
| BCLC 分期 | | | 1.000 |
| O/A 期 | 13 | 5 | |
| B/C 期 | 6 | 3 | |
| CLIP 分期 | | | 0.675 |
| 0 期 | 7 | 4 | |
| 1~5 期 | 12 | 4 | |
| AFP | | | 0.405 |
| ≤300 ng/mL | 10 | 6 | |
| >300 ng/mL | 9 | 2 | |

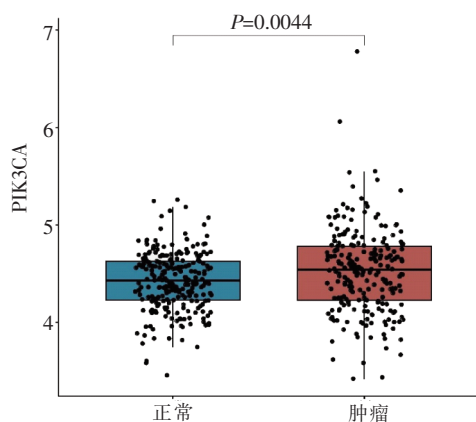


图 1 肝细胞癌组织和癌旁组织 PIK3CA 表达量比较

2.6 HCC 组织中 PIK3CA 表达与患者总生存期的相关性

将 GSE14520 数据集中原发性肝癌切除术后复发行 TACE 治疗患者的生存期分别绘制 1、2、3 年 ROC 曲线,结果 1、2、3 年的 AUC 分别为 0.765、0.713、0.633,表明 PIK3CA 对 HCC 有一定的诊断价

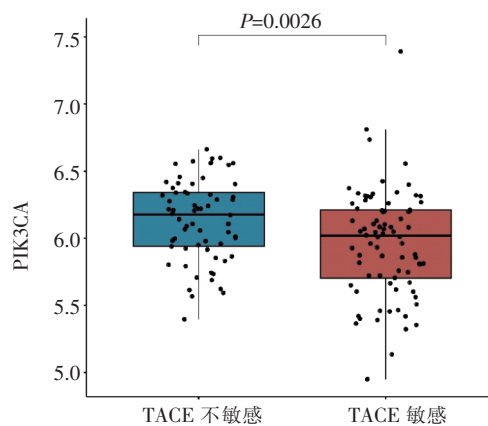


图 2 TACE 不敏感组和 TACE 敏感组癌组织 PIK3CA 表达量比较

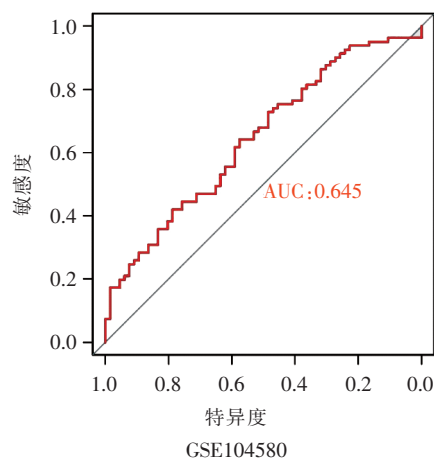


图 3 PIK3CA 与 TACE 治疗敏感的相关性

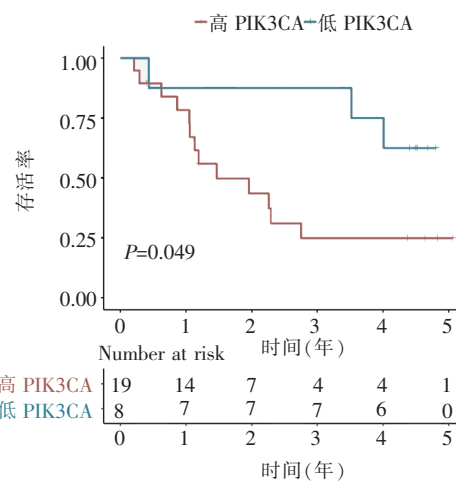


图 4 Kaplan-Meier 生存分析

值,见图 5。

3 讨论

PIK3CA 编码磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)p110α^[4]。

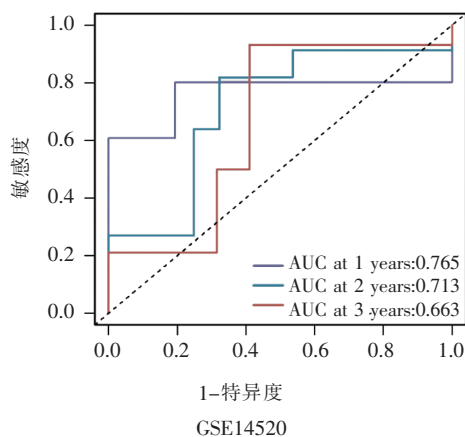


图5 肝细胞癌组织 PIK3CA 表达与患者生存期的相关性

在生理条件下,PI3K 被酪氨酸激酶受体和 G 蛋白偶联受体激活,激活后的 PI3K 磷酸化脂质底物磷脂酰肌醇(4,5)-二磷酸转化为 PIP₃。PIP₃ 作为第二信使,放大 PI3K-AKT-mTOR 信号,调节细胞增殖、活化和代谢^[5]。GOF PIK3CA 突变解除了 PI3K-AKT-mTOR 的级联调控,最终导致癌症的发生。PIK3CA 突变位点位于螺旋结构域的 E542 和 E545(外显子 9; E542K/E545K)和 H1047 激酶结构域(外显子 20; H1047R)^[6-7]。目前 PIK3CA 基因突变对肝癌发生发展以及调控机制的认识已经趋于成熟,但尚无能够有效预测 TACE 治疗反应的生物指标^[8]。

本研究通过查询 TCGA 数据库肝癌患者 PIK3CA 的表达量,验证了肝癌组织 PIK3CA 表达明显高于癌旁组织,证实 PIK3CA 突变参与了肝癌的发生发展。利用 GEO 数据库 GSE104580 数据集下载 TACE 治疗不敏感和敏感患者癌组织 PIK3CA 表达量,发现 TACE 不敏感组基因表达量明显高于敏感组,通过 ROC 曲线验证 PIK3CA 表达与 TACE 敏感性的相关性,结果 AUC 值为 0.645,显示出 PIK3CA 对于 TACE 治疗敏感性具有良好的预测价值。从 GEO 数据库 GSE14520 数据集下载具有完整临床资料的 27 例肝癌患者,进行生存分析和绘制 ROC 曲线,证实 PIK3CA 表达量越低,患者的生存期越长,表明 PIK3CA 对于 HCC 有可靠的诊断价值。

综上所述,原发性肝癌的治疗方法众多,TACE 治疗仍然是主要的方法之一。但 TACE 治疗不仅杀灭癌细胞,对正常肝细胞也有很大的伤害作用,多次反复的 TACE 治疗会加快加重肝硬化进程,因此,寻找能够预测 TACE 治疗反应性的生物指标刻不容缓。本研究通过分析肿瘤相关数据库的数据,认为 PIK3CA 是 TACE 治疗敏感性的有效预测指标。但是,由于数据库内该领域的的数据样本较少,不可避免的会出现统计误差,同时,缺乏 PIK3CA 影响 TACE 治疗敏感性的分子机制研究。因此,今后应开展更大样本的前瞻性临床研究,为原发性肝癌的临床诊疗提供新思路。

[参考文献]

- [1] Hoxhaj G, Manning BD. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20: 74-88.
- [2] Candia J, Bayarsaikhan E, Tandon M, et al. The genomic landscape of Mongolian hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2020, 11: 4383.
- [3] Wang C, Che L, Hu J, et al. Activated mutant forms of PIK3CA cooperate with RasV12 or c-Met to induce liver tumour formation in mice via AKT2/mTORC1 cascade[J]. Liver Int, 2016, 36: 1176-1186.
- [4] Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Phosphatidylinositol 3-kinase, growth disorders, and cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379: 2052-2062.
- [5] Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380: 1929-1940.
- [6] Xu H, Chen K, Shang R, et al. Alpelisib combination treatment as novel targeted therapy against hepatocellular carcinoma [J]. Cell Death Dis, 2021, 12: 920.
- [7] 张司马康,施海彬,周春高,等. 中性粒细胞和淋巴细胞比值对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后的预测价值[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31:697-701.
- [8] 徐永康,付舒敏,李 丹,等. 肝动脉灌注化疗联合系统治疗在原发性肝癌中的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2023, 32:94-97.

(收稿日期:2023-04-24)

(本文编辑:新 宇)