

Активация каскада PI3K-AKT-mTOR при лейомиосаркоме матки

О.А. Розонова^{✉1}, Е.В. Артамонова¹⁻³, Н.А. Козлов¹, В.В. Делекторская¹, А.В. Егорова², И.С. Стилиди^{1,2,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждение. По литературным данным, активация каскада PI3K-AKT-mTOR играет роль в развитии лейомиосаркомы (ЛМС), а экспрессия маркеров данного сигнального пути в опухоли ассоциируется с более агрессивным течением заболевания. Кроме того, есть некоторые данные по эффективному применению mTOR-ингибиторов при ЛМС.

Цель. Изучить частоту экспрессии маркеров mTOR и phospho-mTOR при рецидиве высокозлокачественной ЛМС матки и оценить влияние экспрессии phospho-mTOR на непосредственные и отдаленные результаты применения доксорубицин-содержащих режимов химиотерапии и комбинации гемцитабин + доцетаксел.

Материалы и методы. В исследование включена 31 пациентка с ЛМС матки high-grade, прооперированная по поводу рецидива. На готовых гистологических препаратах операционного материала проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител mTOR и phospho-mTOR. Оценен уровень экспрессии данных маркеров от 0 до 100%. Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты наиболее часто используемых режимов лекарственного лечения (доксорубицин-содержащих режимов и комбинации гемцитабин + доцетаксел) в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR в опухоли.

Результаты. Экспрессия mTOR в опухоли выявлена у 4 пациенток с уровнем экспрессии от 1 до 2%, а экспрессия phospho-mTOR – у 20 пациенток с уровнем экспрессии от 1 до 70%. Медиана общей выживаемости в группе без экспрессии phospho-mTOR – 135 мес, в группе с экспрессией – 104 мес, $p=0,732$. При использовании доксорубицин-содержащих режимов в группе с экспрессией phospho-mTOR у 12% пациентов зафиксирован частичный эффект (ЧЭ), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 26,7 мес, в группе без экспрессии не было ни одного ЧЭ, медиана ВБП – 8,7 мес, $p=0,67$. При использовании комбинации гемцитабин + доцетаксел в группе с экспрессией phospho-mTOR у 24% пациентов отмечен ЧЭ, медиана ВБП – 11,1 мес, в группе без экспрессии у 14% пациентов выявлен ЧЭ, медиана ВБП – 12,4 мес, $p=0,372$.

Заключение. У 2/3 пациенток с ЛМС матки high-grade выявлена экспрессия phospho-mTOR. Не получено влияния экспрессии данного маркера на общую выживаемость всех включенных пациентов и на ВБП у пациентов, получивших химиотерапию по схеме гемцитабин + доцетаксел. Отмечена тенденция к увеличению ВБП в группе с экспрессией phospho-mTOR у пациентов, получивших доксорубицин-содержащие режимы химиотерапии.

Ключевые слова: лейомиосаркома, каскад PI3K-AKT-mTOR, mTOR-ингибиторы

Для цитирования: Розонова О.А., Артамонова Е.В., Козлов Н.А., Делекторская В.В., Егорова А.В., Стилиди И.С. Активация каскада PI3K-AKT-mTOR при лейомиосаркоме матки. Современная Онкология. 2021;23(4):660–665. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201221

Введение

Лейомиосаркома (ЛМС) относится к злокачественным опухолям мезенхимального происхождения, возникает из гладкомышечных клеток и характеризуется преимущественно бурным и агрессивным течением [1, 2]. ЛМС может встречаться практически в любых анатомических зонах, однако чаще поражает тело матки и мягкие ткани [3]. Неблагоприятный прогноз при ЛМС связан как с высокой

частотой местных рецидивов, так и частотой метастазирования, достигающей 45%. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) при ЛМС матки для всех стадий, по данным разных авторов, колеблется от 25 до 76%, при этом 5-летняя ОВ при метастатической ЛМС составляет только 10–15% [4, 5]. При ЛМС мягких тканей вне зависимости от стадии и степени злокачественности 5-летняя ОВ составляет от 24 до 82,6% [6, 7].

Информация об авторах / Information about the authors

✉*Розонова Ольга Андреевна* – аспирант, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: rozonova.oa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4980-0175

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Козлов Николай Александрович – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-3852-3969

Делекторская Вера Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4550-2069

Егорова Ангелина Владимировна – канд. мед. наук, доц., проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-3904-8530

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0493-1166

✉*Olga A. Rozonova* – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: rozonova.oa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4980-0175

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Nikolai A. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3852-3969

Vera V. Delektorskaya – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Angelina V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-3904-8530

Ivan S. Stilidi – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0493-1166

Activation of the PI3K-AKT-mTOR cascade in uterine leiomyosarcoma: a retrospective study of 31 patients

Olga A. Rozonova^{✉1}, Elena V. Artamonova¹⁻³, Nikolai A. Kozlov¹, Vera V. Delektorskaya¹, Angelina V. Egorova², Ivan S. Stilidi^{1,2,4}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Taking into account the literature data, the activation of the PI3K-AKT-mTOR cascade plays a role in the development of leiomyosarcoma (LMS), and the expression of markers of this signaling pathway in the tumor is associated with a more aggressive course of the disease. In addition, there is some data on the effective use of mTOR inhibitors in LMS.

Aim. To study the frequency of expression of mTOR and phospho-mTOR markers in relapse of high-grade uterine LMS and to evaluate the effect of phospho-mTOR expression on the immediate and long-term results of the use of doxorubicin-containing chemotherapy regimens and the combination of gemcitabine + docetaxel.

Materials and methods. The study included 31 patients with high-grade uterine LMS operated on for relapse. IHC was performed using mTOR and phospho-mTOR antibodies on ready-made histological preparations of the surgical material. The expression level of these markers was estimated as a percentage from 0 to 100%. The immediate and long-term results of the most commonly used drug treatment regimens (doxorubicin-containing regimens and gemcitabine + docetaxel combinations) were analyzed depending on the level of phospho-mTOR expression in the tumor.

Results. The expression of mTOR in the tumor was detected in 4 patients with an expression level from 1 to 2%, and the expression of phospho-mTOR was detected in 20 patients with an expression level from 1 to 70%. Median OS in the group without phospho-mTOR expression was 135 months, in the group with expression – 104 months, $p=0.732$. When using doxorubicin-containing regimens in the group with phospho-mTOR expression, 12% of patients had a partial response (PR), median PFS was 26.7 months, in the group without expression there was no PR, median PFS was 8.7 months, $p=0.67$. When using a combination of gemcitabine + docetaxel, in the group with phospho-mTOR expression, 24% of patients had PR, median PFS was 11.1 months, in the group without expression, 14% of patients had PR, median PFS was 12.4 months, $p=0.372$.

Conclusion. Phospho-mTOR expression was detected in 2/3 of patients with high-grade uterine LMS. There was no effect of the expression of this marker on the OS of all included patients and on PFS in patients who received chemotherapy according to the gemcitabine + docetaxel regime. There was a tendency to an increase in PFS in the group with phospho-mTOR expression in patients who received doxorubicin-containing chemotherapy regimens.

Keywords: leiomyosarcoma, PI3K-AKT-mTOR cascade, mTOR-inhibitors

For citation: Rozonova OA, Artamonova EV, Kozlov NA, Delektorskaya VV, Egorova AV, Stilidi IS. Activation of the PI3K-AKT-mTOR cascade in uterine leiomyosarcoma: a retrospective study of 31 patients. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):660–665. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201221

Основным методом лечения локализованных форм ЛМС, определяющим прогноз, является радикальная операция. При этом в случае ЛМС матки оптимальным объемом операции является экстирпация матки с придатками [8]. При лечении диссеминированных форм методом выбора является химиотерапия. Несмотря на определенные достигнутые успехи в лечении ЛМС матки и мягких тканей, их нельзя назвать удовлетворительными. Прогноз данной группы пациентов остается неблагоприятным. В этой связи продолжается поиск предиктивных и прогностических факторов ЛМС.

Геномные нарушения встречаются в 88% случаев ЛМС, причем чаще при высокозлокачественных (G3), чем при низкоклеточных (G1). На основе цитогенетического исследования ЛМС относят к саркомам с плеоморфной гистологией, сложным кариотипом и анеуплоидией [9].

Активация каскада PI3K-AKT-mTOR при ЛМС

Группа американских исследователей показала, что 62% ЛМС матки имеет потерю участка хромосомы 10q. Потеря 10q ассоциируется с высокой степенью злокачественности и частыми рецидивами опухоли. Также большинство ЛМС матки имеет потерю хромосомного участка 13q, который кодирует ген-супрессор RB. Однако потеря 13q ассоциируется с более благоприятным прогнозом, чем потеря 10q [10]. Те же исследователи на небольшой группе внематочных ЛМС (n=17) продемонстрировали, что потеря участка хромосомы 10q ассоциируется с большим размером опухоли и наличием

метастазов [11]. Другие авторы показали, что делеции хромосомы 10 наблюдаются примерно в 40–50% ЛМС [12].

Участок хромосомы 10q кодирует гены-супрессоры PTEN и MXI1. В частности, в условиях потери экспрессии гена-супрессора PTEN активируется каскад PI3K-AKT-mTOR (рис. 1).

Каскад PI3K-AKT-mTOR – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR. В свою очередь активация киназы mTOR оказывает влияние на рост и пролиферацию клеток (mTOR усиливает трансляцию белков, ответственных за рост и деление клеток, таких как циклин D1, запускает и стимулирует процесс клеточного роста через контрольные точки G1 и S фаз клеточного цикла), на ангиогенез (mTOR усиливает трансляцию индуцируемых гипоксией факторов HIF-1/HIF-2. Эти транскрипционные факторы управляют экспрессией генов, отвечающих за реакцию на гипоксический стресс, в том числе таких факторов роста сосудов, как сосудисто-эндотелиальный фактор – VEGF, тромбоцитарный фактор роста – PDGF и трансформирующий фактор роста – TGF- α , и клеточный метаболизм (mTOR усиливает экспрессию транспортеров питательных веществ на поверхности клеток, повышенный доступ к питательным веществам, поддерживает рост и выживание злокачественных клеток) [13].

Экспрессия маркеров каскада PI3K-AKT-mTOR при ЛМС. Роль экспрессии различных маркеров каскада PI3K-AKT-mTOR при ЛМС изучена в нескольких исследованиях. В крупном европейском исследовании с помощью

метода иммуногистохимии (ИГХ) оценена экспрессия маркеров, в том числе из каскада PI3K-AKT-mTOR (pS6, PTEN, PDGFR- α , ERBB2 и EGFR), в большой когорте сарком матки (n=288), включающей ЛМС. Показано, что экспрессия pS6 ассоциируется с более высокой степенью злокачественности опухоли, более частым рецидивированием, а также более низкой выживаемостью без прогрессирования (ВБП) [14].

К. Brewer Savannah и соавт. исследовали с помощью метода ИГХ экспрессию компонентов пути PI3K-AKT-mTOR, pS6 и p4E-BP1 в опухолевых образцах ЛМС матки (n>200) и проанализировали прогностическую роль этих маркеров. Повышенная экспрессия pS6 и p4EBP1 коррелировала с прогрессированием заболевания [15].

Японские исследователи оценили экспрессию mTOR, phospho-mTOR, а также белков AKT, S6, 4E-BP1 на 114 образцах сарком мягких тканей и костей, которые включали ЛМС (n=11). ИГХ-анализ показал, что при ЛМС экспрессия p-AKT выявлена в 4 образцах из 11 (при этом в 1 случае выявлен высокий уровень экспрессии – score 2), mTOR – в 8 (7), p-S6K – в 7 (6), 4E-BP1 – в 9 (5), экспрессии p-mTOR не выявлено. При клинико-патологическом анализе среди всех включенных в исследование сарком показано, что активация AKT статистически значимо коррелирует с более высокой вероятностью метастазирования [16].

Другая группа ученых из Японии с помощью метода ИГХ оценила экспрессию таких компонентов каскада mTOR, как p-AKT, p-mTOR, pS6, p4E-BP1 и PTEN, в 145 опухолевых образцах ЛМС мягких тканей. В результате проведенного исследования фосфорилированные формы AKT, mTOR, S6 и 4E-BP1 были положительными в 78,3, 72,6, 74,5 и 70,5% образцов соответственно. Эти результаты коррелировали друг с другом и ассоциировались с более высокой митотической активностью и, следовательно, неблагоприятным прогнозом. Снижение экспрессии PTEN выявлено только в 19,7% и не имело статистически значимой корреляции с AKT или другими молекулами [17].

Группа французских ученых показала, что при ЛМС, особенно высокодифференцированных, наблюдаются снижение экспрессии белка PTEN, являющегося супрессором каскада mTOR, и гиперэкспрессия одного из основных компонентов пути mTOR2 – белка RICTOR [18].

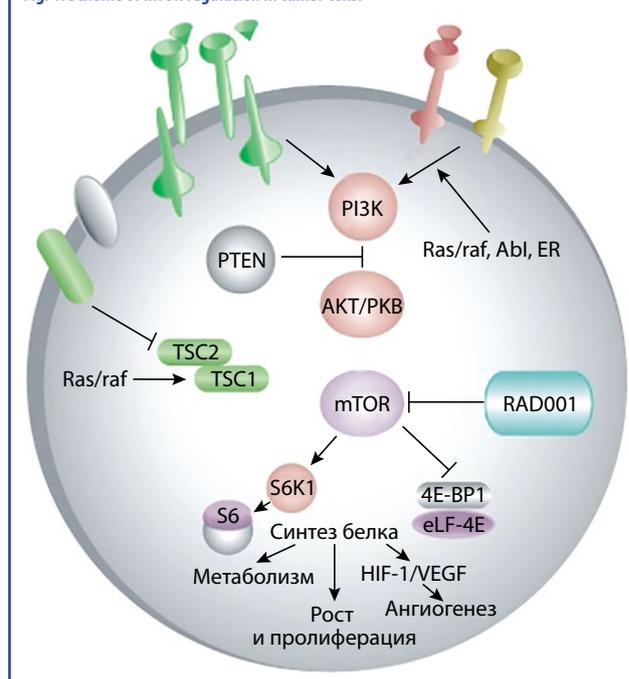
Ученые из США показали роль активации каскада mTOR в развитии ЛМС на животной модели (мышь). Выведена линия мышей с инактивированным геном *PTEN*. У 80% мышей развились гиперплазия гладкомышечных клеток и абдоминальные ЛМС. Кроме того, в этом же исследовании оценена эффективность mTOR-ингибитора, эверолимуса, в группе мышей с ЛМС: отмечены замедление роста опухоли и увеличение продолжительности жизни [19].

Применение mTOR-ингибиторов при ЛМС. Исследований по изучению mTOR-ингибиторов у пациентов с ЛМС совсем немного.

Французские ученые исследовали темсиrolimus на 6 пациентах с распространенными ЛМС различных локализаций, которые уже получили 3–4 линии лечения. По критериям RECIST у 3 пациентов отмечена стабилизация заболевания. По критериям Choi эти пациенты имели частичный ответ, который связан с клиническим улучшением и биологическими признаками противоопухолевой активности темсиrolimusа [20].

Эверолимус при сарcomaх изучен в исследовании II фазы, куда включен 41 пациент с метастатической или рецидивирующей нерезектабельной саркомой костей и мягких тканей (из них с ЛМС – 9 пациентов) после прогрессирования на химиотерапии, содержащей антрациклины и ифосфамид. Результаты оказались неублажающими: ВБП на 16-й неделе наблюдения составила 27% (95% доверительный интервал – ДИ 16–42%), медиана ВБП – 1,9 мес (95% ДИ 1,3–2,4 мес), медиана ОВ – 5,8 мес (95% ДИ 3,6–8,0 мес). Однако следует отметить, что в группе ЛМС у 4 из 9 пациентов достигнута стабилизация заболевания [21].

Рис. 1. Схема регуляции mTOR в опухолевых клетках.
Fig. 1. Scheme of mTOR regulation in tumor cells.



В крупном рандомизированном исследовании SUCCEED III фазы при распространенных сарcomaх мягких тканей и костей изучен ингибитор mTOR, ридафоролимус. В исследовании включены 711 пациентов с метастатическими сарcomaми мягких тканей или костей, в том числе с ЛМС, которые достигли объективного ответа или стабилизации на предыдущей химиотерапии. Отмечалось статистически значимое увеличение ВБП в группе с ридафоролимусом по сравнению с группой плацебо (17,7 нед против 14,6 нед). Ридафоролимус статистически значимо индуцировал уменьшение таргетных очагов на 1,3%, в то время как в группе плацебо отмечено увеличение таргетных очагов на 10,3%. Медиана ОВ оказалась выше в группе с ридафоролимусом по сравнению с группой плацебо (90,6 нед против 85,3 нед), хотя эта разница была статистически незначима [22].

Таким образом, активация каскада PI3K-AKT-mTOR, вероятно, имеет место в развитии ЛМС. Это сподвигло нас к проведению небольшого ретроспективного исследования по изучению частоты и роли экспрессии маркеров данного сигнального пути на российской популяции. Учитывая корреляцию экспрессии этих маркеров с более агрессивным течением заболевания согласно литературным данным, принято решение сосредоточиться на группе пациенток с рецидивом высокозлокачественной ЛМС матки как наиболее прогностически неблагоприятной.

Цели исследования:

- изучить частоту экспрессии маркеров mTOR и phospho-mTOR при высокозлокачественных ЛМС матки;
- оценить прогностическую значимость экспрессии маркеров mTOR и phospho-mTOR;
- оценить возможное влияние экспрессии mTOR и phospho-mTOR на эффективность химиотерапии (доксорубицинсодержащие схемы, гемцитабин + доцетаксел).

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ частоты встречаемости экспрессии маркеров mTOR и phospho-mTOR при рецидиве высокозлокачественной ЛМС матки. В исследование включена 31 пациентка с ЛМС матки high-grade. Все пациентки прооперированы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2010 по 2020 г. по поводу рецидива. Стадирование заболевания при постановке диагноза выполнено в соответствии с критериями TNM-классификации 7-го пересмотра.

Таблица 1. Уровень экспрессии маркеров mTOR и phospho-mTOR у пациенток с рецидивом высокозлокачественной ЛМС матки (n=31)
Table 1. Expression level of mTOR and phospho-mTOR markers in patients with relapse of high-grade uterine LMS (n=31)

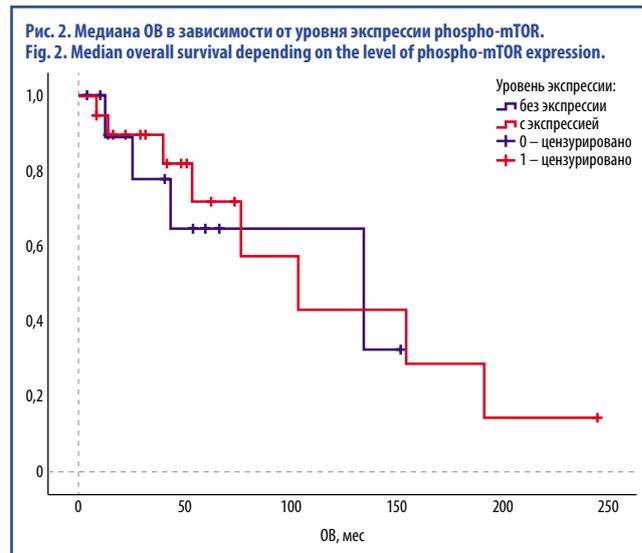
Уровень экспрессии	mTOR, n (%)	phospho-mTOR, n (%)
Экспрессия не выявлена (0%)	27 (87)	11 (35)
Экспрессия выявлена (в 1% клеток и более)	4 (13)	20 (65), из них: в 1% клеток – 1 (3%) случай 2% – 5 (16) 3% – 1 (3) 4% – 3 (10) 6% – 1 (3) 7% – 2 (6,5) 8% – 1 (3) 10% – 1 (3) 15% – 1 (3) 30% – 1 (3) 35% – 1 (3) 50% – 1 (3) 70% – 1 (3)

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR
Table 2. Characteristics of patients depending on the level of phospho-mTOR expression

Уровень экспрессии phospho-mTOR	Без экспрессии (n=11)	С экспрессией (n=20)
Средний возраст при постановке диагноза, лет	49	48,1
Размер первичной опухоли >5 см, %	82	80
Среднее количество линий лечения	4 (от 1 до 8)	6 (от 2 до 10)
Число пациенток, получивших доксорубицинсодержащие схемы лечения, n (%)	10 (91)	17 (85)
Число пациенток, получивших химиотерапию по схеме гемцитабин + доцетаксел, n (%)	7 (64)	17 (85)

Средний возраст включенных пациенток составил 48,4 года (от 35 лет до 61 года). Исходно заболевание выявлено на I стадии у 67,7% (n=21), II стадии – 12,9% (n=4), III стадии – 3,2% (n=1), IV стадии – 6,5% (n=2) пациенток. У 9,7% (n=3) больных стадия была не определена. Размер первичной опухоли <5 см был у 22,6% (n=7) пациенток, размер первичной опухоли >5 см – у 77,4% (n=24). В среднем включенные пациентки получили 5 линий лекарственного лечения (от 1 до 10). Наиболее популярными режимами лечения оказались доксорубицинсодержащие, а именно доксорубин в монорежиме, АI (доксорубин + ифосфамид), ADIC (доксорубин + дакарбазин), MAID (доксорубин + ифосфамид + дакарбазин) – их получили в разные линии лечения 87% (n=27) пациенток, а также комбинация гемцитабина с доцетакселом – ее получили в разные линии лечения 77,4% (n=24) пациенток.

Во всех случаях выполнен пересмотр архивных гистологических препаратов операционного материала для уточнения степени злокачественности и оценки пригодности блока для последующего ИГХ-исследования. На отобранных гистологических препаратах проведено ИГХ-исследование с использованием антител mTOR и phospho-mTOR. В связи с отсутствием валидированной методики исследования данных маркеров при ЛМС для интерпретации результатов экспрессии mTOR и phospho-mTOR в опухоли нами использована схема оценки от 0%, что означает, что ни одна клетка



не имеет экспрессии, до 100%, когда экспрессия выявлена во всех клетках опухоли.

С помощью архивной документации изучены и проанализированы непосредственные и отдаленные результаты наиболее часто используемых режимов лекарственного лечения (доксорубицинсодержащих режимов и комбинации гемцитабин + доцетаксел) в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR в опухоли. Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics. Анализ выживаемости проводился по методике Каплана–Мейера с использованием теста log-rank. Статистически значимым признавался результат при $p < 0,05$. При анализе отдаленных результатов ВБП считался период от начала линии лекарственного лечения до прогрессирования опухоли или последнего наблюдения больного; ОБ считался период от момента постановки диагноза до смерти по любой причине или до последнего наблюдения.

Результаты

В исследуемой группе пациенток с рецидивом ЛМС матки экспрессия mTOR в опухоли выявлена у 4 (21%) больных, а экспрессия phospho-mTOR – у 20 (65%). При этом 4 (21%) пациентки были позитивны по обоим маркерам. У 16 (51,6%) пациенток отмечена экспрессия только phospho-mTOR. Изолированной экспрессии маркера mTOR не выявлено.

Следует отметить крайне низкий процент клеток с экспрессией mTOR – 1% (в 2 случаях) и 2% (в 2 случаях), в то время как уровень экспрессии phospho-mTOR варьирует от 1 до 70% (табл. 1).

После оценки полученных данных по частоте и уровню экспрессии маркеров принято решение проводить дальнейший анализ с учетом экспрессии только маркера phospho-mTOR. Пациентки разделены на 2 группы: без экспрессии phospho-mTOR (n=11) и с экспрессией (n=20). Средний возраст больных в обеих группах был идентичен (49 и 48,1 года соответственно). Большинство пациенток в обеих группах имели первичную опухоль >5 см (82 и 80% соответственно). Среднее количество линий лекарственного лечения в группе без экспрессии phospho-mTOR составило 4 (от 1 до 8), а в группе с экспрессией – 6 (от 2 до 10). В обеих группах большинство больных получили доксорубицинсодержащие режимы лечения (91 и 85% соответственно) и комбинацию гемцитабин + доцетаксел (64 и 85% соответственно); табл. 2.

Медиана ОБ в группе без экспрессии phospho-mTOR составила 135 мес (95% ДИ 0,9–269,15), в группе с экспрессией – 104 мес (95% ДИ 39–169), однако данные различия оказались статистически не достоверны ($p=0,732$); рис. 2.

При оценке непосредственной эффективности лечения доксорубицинсодержащими режимами в группе с экспрессией phospho-mTOR у 12% пациентов зафиксирован частич-

Таблица 3. Эффективность лечения в группе пациентов, получивших доxorубицинсодержащие режимы химиотерапии, в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR
Table 3. Effectiveness of treatment in the group of patients received doxorubicin-containing chemotherapy regimens, depending on the level of phospho-mTOR expression

Эффект лечения	Без экспрессии, n (%)	С экспрессией, n (%)
Полный эффект	0 (0)	0 (0)
Частичный эффект	0 (0)	2 (12)
Стабилизация	6 (60)	8 (47)
Прогрессирование	4 (40)	7 (41)

Таблица 4. Эффективность лечения в группе пациентов, получивших химиотерапию по схеме гемцитабин + доцетаксел, в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR
Table 4. The effectiveness of treatment in the group of patients received gemcitabine + docetaxel chemotherapy, depending on the level of phospho-mTOR expression

Эффект лечения	Без экспрессии, n (%)	С экспрессией, n (%)
Полный эффект	0 (0)	0 (0)
Частичный эффект	1 (14)	4 (24)
Стабилизация	4 (57)	5 (29)
Прогрессирование	2 (29)	8 (47)

ный ответ, в то время как в группе без экспрессии не было ни одного частичного ответа (табл. 3).

Более того, отмечается четкая тенденция увеличения медианы ВВП при использовании доxorубицинсодержащих режимов химиотерапии в группе с экспрессией phospho-mTOR по сравнению с группой без экспрессии (26,7 мес при 95% ДИ 6,9–46,6 против 8,7 мес при 95% ДИ 0–19,8 соответственно). Разница оказалась статистически недостоверной ($p=0,67$), что, вероятно, связано с малой выборкой пациентов (рис. 3).

В группе пациентов, получивших химиотерапию по схеме гемцитабин + доцетаксел, частота достижения частичного эффекта была несколько выше, чем в группе с экспрессией phospho-mTOR (24% против 14%); табл. 4.

Однако при оценке медианы ВВП при использовании комбинации гемцитабин + доцетаксел в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR не получено статистически достоверных различий: 12,4 мес (95% ДИ 1,15–23,7) в группе без экспрессии против 11,1 мес (95% ДИ 8,1–14,1) в группе с экспрессией ($p=0,372$); рис. 4.

Заключение

Несмотря на небольшую выборку пациенток и ретроспективный характер исследования, у 2/3 (65%) пациенток с ЛМС матки высокой степени злокачественности удалось выявить экспрессию phospho-mTOR. Не получено влияния экспрессии данного маркера на ОВ всех включенных пациенток и на ВВП у пациенток, получивших химиотерапию по схеме гемцитабин + доцетаксел. Однако наблюдалась тенденция к увеличению ВВП в группе с экспрессией phospho-mTOR у пациенток, получивших доxorубицинсодержащие режимы химиотерапии.

На основании анализа литературных данных и результатов проведенного исследования наличие экспрессии маркеров каскада PI3K-AKT-mTOR при ЛМС ассоциирует-

Рис. 3. Медиана ВВП при использовании доxorубицинсодержащих режимов химиотерапии в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR.
Fig. 3. Median progression-free survival in the group of patients received doxorubicin-containing chemotherapy regimens, depending on the level of phospho-mTOR expression.

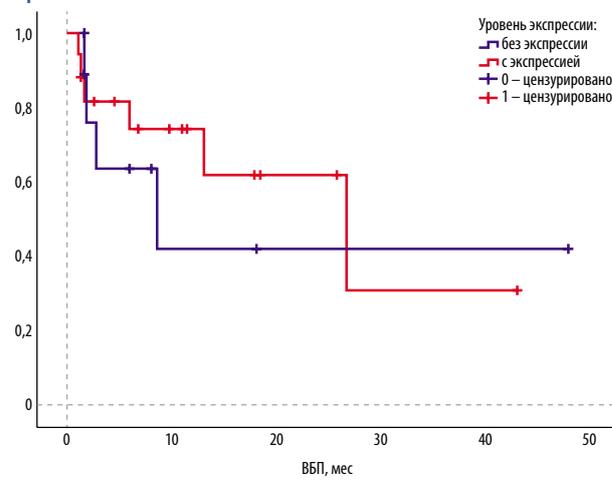
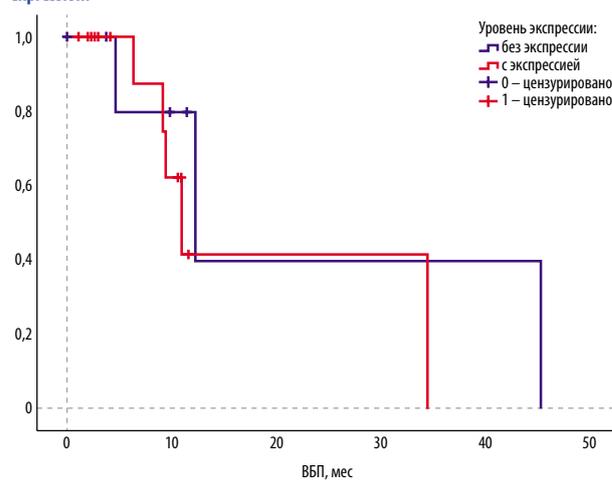


Рис. 4. Медиана ВВП при использовании химиотерапии по схеме гемцитабин + доцетаксел в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR.
Fig. 4. Median progression-free survival in the group of patients received gemcitabine + docetaxel chemotherapy, depending on the level of phospho-mTOR expression.



ся с более злокачественными характеристиками опухоли и, соответственно, более агрессивным течением заболевания, являясь неблагоприятным прогностическим фактором. Безусловно, для получения статистически значимых данных необходимо проведение более масштабных исследований. Кроме того, учитывая данные, подтверждающие активацию каскада PI3K-AKT-mTOR при ЛМС, применение mTOR-ингибиторов может быть перспективным направлением таргетной терапии ЛМС. В свою очередь наличие экспрессии компонентов каскада PI3K-AKT-mTOR, вероятно, может служить предиктивным маркером эффективного применения mTOR-ингибиторов у пациенток с ЛМС.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Farshid G, Pradhan M, Goldblum J, Weiss S. Leiomyosarcoma of somatic soft tissues. A tumor of vascular origin with multivariate analysis of outcome in 42 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:14-24.
- Синячкин М.С. Оптимизация диагностики и лечения лейомиосарком мягких тканей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2016 [Siniachkin MS. Optimizatsiia diagnostiki i lecheniia leiomyosarkom miagkikh tkanei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2016 (in Russian)].
- Weiss SW, Goldblum JR. Leiomyosarcoma. In: Weiss SW, Goldblum JR (ed.). *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 6th ed. Philadelphia, 2014; p. 549-68.
- Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol*. 2018;151(3):562-72. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.09.010
- Seagle BLL, Sobocki-Rausch J, Strohl AE, et al. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):61-70.
- Harati K, Daigeler A, Lange K, et al. Somatic Leiomyosarcoma of the Soft Tissues: A Single-Institutional Analysis of Factors Predictive of Survival in 164 Patients. *World J Surg*. 2017;41(6):1534-41.
- Gootee J, Sioda N, Aurit S, et al. Important prognostic factors in leiomyosarcoma survival: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(6):860-9. DOI:10.1007/s12094-019-02196-7
- Никогосян С.О., Гордеев С.С., Туманян А.О., Малихов А.Г. Хирургическая анатомия малого таза: значение параметрия. *Тазовая хирургия и онкология*. 2019;9(1):11-8 [Nikogosyan SO, Gordeev SS, Tumanyan AO, Malikhov AG. Surgical anatomy of the pelvis: role of parametrium. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2019;9(1):11-8 (in Russian)]. DOI:10.17650/2220-3478-2019-9-1-11-18
- Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(9):685-94. DOI:10.1038/nrc1168
- Hu J, Khanna V, Jones M, Surti U. Genomic alterations in uterine leiomyosarcomas: potential markers for clinical diagnosis and prognosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001;31:117-24. DOI:10.1002/gcc.1125
- Hu J, Rao UN, Jasani S, et al. Loss of DNA copy number of 10q is associated with aggressive behavior of leiomyosarcomas: a comparative genomic hybridization study. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005;161(1):20-7. DOI:10.1016/j.cancergencyto.2005.01.011
- Yang J, Du X, Chen K, et al. Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma. *Cancer Lett*. 2009;275:1-8.
- Seelinger H, Guba M, Kleespies A, et al. Role of mTOR in solid tumour systems: a therapeutic target against primary tumour growth, metastases, and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26(3-4):611-21.
- Cuppens T, Annibaldi D, Coosemans A, et al. Potential Targets' Analysis Reveals Dual PI3K/mTOR Pathway Inhibition as a Promising Therapeutic Strategy for Uterine Leiomyosarcomas – an ENITEC Group Initiative. *Clin Cancer Res*. 2017;23(5):1274-85.
- Brewer Savannah KJ, Demicco EG, Lusby K, et al. Dual targeting of mTOR and aurora-A kinase for the treatment of uterine Leiomyosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(17):4633-45. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0436
- Dobashi Y, Suzuki S, Sato E, et al. EGFR-dependent and independent activation of Akt/mTOR cascade in bone and soft tissue tumors. *Mod Pathol*. 2009;22(10):1328-40.
- Setu N, Yamamoto H, Kohashi K, et al. The Akt/mammalian target of rapamycin pathway is activated and associated with adverse prognosis in soft tissue leiomyosarcomas. *Cancer*. 2012;118(6):1637-48.
- Gibault L, Ferreira C, Pérot G, et al. From PTEN loss of expression to RICTOR role in smooth muscle differentiation: complex involvement of the mTOR pathway in leiomyosarcomas and pleomorphic sarcomas. *Mod Pathol*. 2012;25(2):197-211.
- Hernando E, Charytonowicz E, Dudas ME, et al. The AKT-mTOR pathway plays a critical role in the development of leiomyosarcomas. *Nat Med*. 2007;13(6):748-53.
- Italiano A, Kind M, Stoeckle E, et al. Temsirolimus in advanced leiomyosarcomas: patterns of response and correlation with the activation of the mammalian target of rapamycin pathway. *Anticancer Drugs*. 2011;22(5):463-7. DOI:10.1097/CAD.0b013e3283442074
- Yoo C, Lee J, Rha SY, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with metastatic or recurrent bone and soft-tissue sarcomas after failure of anthracycline and ifosfamide. *Invest New Drugs*. 2013;31(6):1602-8. DOI:10.1007/s10637-013-0028-7
- Demetri GD, Chawla SP, Ray-Coquard I, et al. Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2485-92.

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



OMNIDOCTOR.RU