

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Волков А.Ю.¹, Козлов Н.А.¹, Неред С.Н.¹, Стилиди И.С.¹, Строганова А.М.¹, Архири П.П.¹, Антонова Е.Ю.¹, Привезенцев С.А.²

ИНВАЗИВНЫЕ СВОЙСТВА ЗАБРЮШИННЫХ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ЛИПОСАРКОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЛИ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО КОМПОНЕНТА В ОПУХОЛИ

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Москва;
²ГБУ ДЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва», 105077, Москва

Цель исследования. Оценка влияния доли склерозирующего компонента в забрюшинных высококодифференцированных липосаркомах (ВДЛПС) на течение и прогноз заболевания. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование было включено 111 пациентов с первичными забрюшинными ВДЛПС, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сделаны пересмотр и реклассификация гистологических препаратов операционного материала всех случаев ВДЛПС. В зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли больные были поделены на группы сравнения. Проведён анализ взаимосвязи доли склерозирующего компонента в опухоли и частоты врастания ВДЛПС в прилежащие органы. Также проанализировано влияние врастания ВДЛПС в прилежащие органы на общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость. **Результаты.** Морфологически подтверждённое врастание в прилежащие органы ВДЛПС с долей склерозирующего компонента менее 20% было отмечено в 17% случаев, при ВДЛПС с долей склерозирующего компонента более 20% – в 31% случаев. Показатель ОВ был достоверно хуже в группе больных с гистологически подтверждённым врастанием опухоли в прилежащие органы, чем у пациентов с ВДЛПС без органной инвазии ($p = 0,009$; \log -rank test). Медиана ОВ в сравниваемых группах составила 85 (95% ДИ (84,0; 87,0)) и 142 (95% ДИ (109,0; 175,0)) мес, показатель 5-летней ОВ равнялся 41 и 86% соответственно. БРВ была так же достоверно хуже в группе больных с гистологически подтверждённым врастанием ВДЛПС в органы, чем в группе без органной инвазии ($p = 0,001$; \log -rank test). Медиана БРВ в сравниваемых группах составила 26 (95% ДИ (20,0; 32,0)) и 57 (95% ДИ (38,0; 76,0)) мес, показатели 2-летней БРВ – 33 и 85% соответственно. **Заключение.** Результаты исследования демонстрируют более агрессивное течение ВДЛПС с увеличением частоты врастания опухоли в прилежащие органы и уменьшением ОВ и БРВ при нарастании доли склерозирующего компонента в опухоли. Мы полагаем, что полуколичественная оценка доли склерозирующего компонента в ВДЛПС способна служить простым и эффективным морфологическим маркером течения заболевания и прогноза при забрюшинных ВДЛПС.

Ключевые слова: липосаркома, высококодифференцированная липосаркома, забрюшинная опухоль, прогноз, склерозирующий.

Для цитирования: Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Строганова А.М., Архири П.П., Антонова Е.Ю., Привезенцев С.А. Инвазивные свойства забрюшинных высококодифференцированных липосарком в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли. *Российский онкологический журнал*. 2020; 25 (2): 50–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/1028-9984-2020-25-2-50-55>.

Для корреспонденции: Волков Александр Юрьевич, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105077, Москва. E-mail: 79164577128@yandex.ru.

Volkov A.Yu.¹, Kozlov N.A.¹, Nered S.N.¹, Stilidi I.S.¹, Stroganova A.M.¹, Archery P.P.¹, Antonov E.Yu.¹, Privezentsev S.A.²
INVASIVE POTENTIAL OF RETROPERITONEAL WELL-DIFFERENTIATED LIPOSARCOMAS DEPENDING ON THE EXTENT OF SCLEROSING COMPONENT IN THE TUMOR

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478, Moscow, Russian Federation;

²D.D. Pletnev City Clinical Hospital, 105077, Moscow, Russian Federation

Objective. To assess the influence of the extent of sclerosing component in the retroperitoneal well-differentiated liposarcoma (WDLPS) on the survival. **Material and methods.** The retrospective study included 111 patients with primary retroperitoneal WLPS who underwent radical surgical treatment in Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology». Histological slides of all surgical specimens were reviewed by experienced pathologist and reclassified according to criteria of WHO (2013). Patients were divided into groups depending on the extent of the sclerosing component in the tumor and enrolled in intergroup analysis. We analyzed relationship between extent of the sclerosing component in the tumor and frequency of the pathologically confirmed visceral invasion. Also, we have analyzed the influence of the visceral invasion of WDLPS on the long-term results – overall (OS) and recurrence-free (RFS) survival. **Results.** Pathologically confirmed visceral invasion was revealed in 17% of cases with the sclerosing component less 20%, and in 31% of cases with the sclerosing component more 20%. OS was significantly worse in the group of patients who suffered from WDLPS with visceral invasion than in the group of patients without visceral invasion ($p = 0.009$; logarithmic criterion). The median OS in the compared groups was

85 (95% CI, 84, 87) and 142 (95% CI, 109, 175) months, the 5-year OS rate was 41% and 86%, respectively. RFS was significantly worse in the group of patients with histologically confirmed visceral invasion than in the group without organ invasion ($p = 0.001$; logarithmic criterion). Median RFS in the compared groups was 26 (95% CI, 20, 32) and 57 (95% CI, 38, 76) months, 2-year RFS 33% and 85%, respectively. **Conclusion.** Results of the study demonstrate more aggressive behavior of WDLPS with increasing extent of the sclerosing component. We believe that semi-quantitative counting of sclerosing component in retroperitoneal WDLPS can serve as an effective morphological marker of a less favorable prognosis of the disease.

Key words: liposarcoma, well-differentiated liposarcoma, retroperitoneal tumor, prognosis, sclerosing.

For citation: Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Archery P.P., Antonov E.Yu., Privezentsev S.A. Invasive potential of retroperitoneal well-differentiated liposarcomas depending on the extent of sclerosing component in the tumor. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology)*. 2020; 25 (2): 50–55. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/1028-9984-2020-25-2-50-55>.

For correspondence: Alexander Yu. Volkov, MD, PhD student, the oncological department of surgical methods of treatment №6 (abdominal oncology). N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology, 105077, Moscow, Russian Federation. E-mail: 79164577128@yandex.ru.

Information about authors:

Volkov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4412-2256>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution:

Study idea, conception and design – Volkov A.Yu., Kozlov N.A.

Data collecting and processing – Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Striganova A.M., Archery P.P., Antonov E.Yu.

Data statistical analysis – Volkov A.Yu.

Text writing – Volkov A.Yu., Kozlov N.A.

Editing – Nered S.N., Stilidi I.S., Privezentsev S.A.

Received 19 May 2020

Accepted 29 May 2020

Саркомы мягких тканей являются обширной группой сравнительно редких мезенхимальных новообразований с варибельным потенциалом злокачественности. Типичная локализация подавляющего большинства сарком – это глубокие мягкие ткани конечностей, средостение и забрюшинное пространство. Самой частой опухолью с ретроперитонеальной локализацией является высокодифференцированная липосаркома (ВДЛПС). Заболеваемость ВДЛПС составляет один случай на 100 000 человек в год. Общая 5-летняя выживаемость больных ВДЛПС колеблется в пределах 71–96%; 10-летняя – около 50% [1, 2].

Согласно классификации опухолей костей и мягких тканей, изданной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2013), ВДЛПС относится к местноагрессивным опухолям с низкой степенью злокачественности и отсутствием метастатического потенциала [3].

Забрюшинные ВДЛПС, ввиду длительного бессимптомного течения, связанного с локализацией и биологическими особенностями опухоли, способны достигать больших размеров. Так, по данным ряда авторов, средний размер ВДЛПС на момент первичного выявления составляет 15–25 см. Кроме того, в части случаев ВДЛПС демонстрирует инвазию соседних органов и структур. Основным методом лечения пациентов с ВДЛПС является хирургический. Ввиду анатомических особенностей расположения забрюшинных ВДЛПС затруднено или невозможно выполнение широкого иссечения опухоли, и как следствие – частота локального рецидива наиболее высока [3–10].

ВДЛПС характеризуются хромосомными аберрациями, содержащими амплифицированные сегменты на участке 12q13-15, с гиперэкспрессированными онкогенами MDM2 и CDK4. MDM2 и CDK4 являются наиболее часто амплифицированными ге-

нами, встречаясь почти в 100 и 90% случаев ВДЛПС [11–13].

Согласно классификации ВОЗ (2013), ВДЛПС подразделяются на 3 основных гистологических варианта:

- 1) липомоподобный,
- 2) склерозирующий,
- 3) воспалительный.

Также в ВДЛПС можно выявить миксоидные изменения матрикса. Последние, в зависимости от степени своей выраженности, в отдельных случаях гистологически способны имитировать миксоидную липосаркому. Наиболее часто встречаемым вариантом забрюшинной ВДЛПС является склерозирующий [3]. Несмотря на описанные в классификации ВОЗ варианты ВДЛПС, ни один из них, по мнению экспертов, не ассоциирован с течением и прогнозом заболевания [3].

В настоящем исследовании мы изучили взаимосвязь доли склерозирующего компонента забрюшинных ВДЛПС с частотой врастания опухоли в прилежащие органы, а также отдалённые результаты хирургического лечения больных – ОВ и БРВ при гистологически подтверждённом врастании и отсутствии такового.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 111 пациентов с первичными забрюшинными неорганными ВДЛПС, которым выполнялось радикальное хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 по 2018 г. Пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями в исследование не были включены. У всех больных отсутствовали отдалённые метастазы (M0).

В исследовании были использованы архивные гистологические препараты операционного материала,

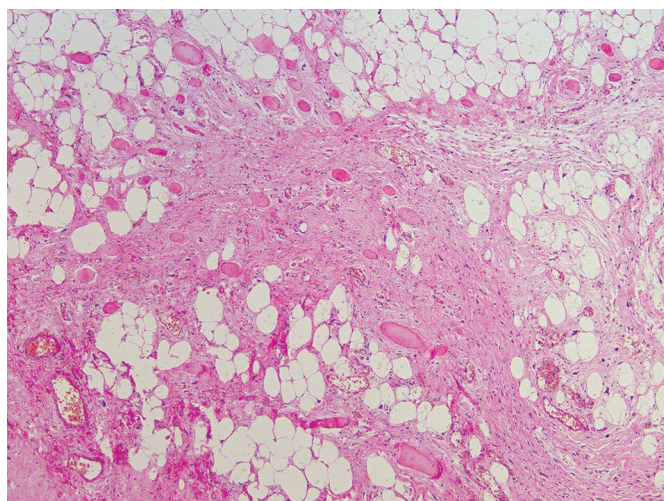


Рис. 1. Высокодифференцированная липосаркома. Склерозирующий компонент. Увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилин-эозином

изготовленные стандартным методом и окрашенные гематоксилином и эозином. Выполнены пересмотр и реклассификация гистологических препаратов операционного материала всех случаев ВДЛПС. В 7 диагностически спорных случаях с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) была проведена оценка амплификации гена MDM2 – во всех случаях обнаружена характерная для ВДЛПС генетическая aberrация.

В соответствии с критериями классификации ВОЗ склерозирующий компонент ВДЛПС определялся как нелипогенные коллагенизированные зоны с низкой клеточностью (рис. 1). Оценка доли склерозирующего компонента ВДЛПС проводилась путём световой микроскопии: для каждого клинического случая во всех срезах опухолевой ткани была определена доля (%) склерозирующего компонента с округлением в ближайшую сторону с 5%-ным шагом (например, 0%, 5%, 10% и т.д.). Полученные значения (%) были суммированы, а сумма разделена на число исследованных срезов в каждом случае. Итоговый показатель доли (%) склерозирующего компонента опухоли был выражен как среднее арифметическое и округлен в ближайшую сторону с 5%-ным шагом.

В зависимости от величины доли склерозирующего компонента в опухоли больные были разделены на группы сравнения. На начальном этапе было произведено разделение пациентов на 2 группы. 1-я группа включала пациентов с минимальной долей склероза в опухоли (<20%). Во 2-ю группу вошли пациенты с долей 20% и более. Проведён анализ взаимосвязи доли (%) склерозирующего компонента в опухоли и частоты врастания ВДЛПС в прилежащие органы.

Затем все больные были разделены на 4 группы сравнения:

- 1) с долей склерозирующего компонента в опухоли менее 5%;
- 2) более 5%, но менее 20%;
- 3) более 20%, но менее 50%;
- 4) более 50%.

Также проведён анализ взаимосвязи склерозирующего компонента опухоли и частоты врастания.

Определение частоты врастания ВДЛПС в органы было основано на анализе данных морфологических исследований операционного материала.

Следующим этапом анализированы отдалённые результаты хирургического лечения больных – ОВ и БРВ в 2 группах сравнения. В 1-ю группу вошли оперированные пациенты с гистологически подтверждённой инвазией ВДЛПС в прилежащие органы; во 2-ю группу – пациенты, у которых не была отмечена висцеральная инвазия.

Также были проанализированы клинические показатели больных (пол, возраст, стадия заболевания по TNM 8-го издания).

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics v23. Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Kaplan-Meier. Достоверность различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию.

Результаты

Возраст пациентов варьировал от 17 до 74 лет: 16 (14%) человек до 40 лет, 81 (73%) – от 41 до 60 лет, 14 (13%) – старше 61 года. Количество женщин вдвое превышало число мужчин: 33 (30%) против 75 (70%). В соответствии с TNM 8-го издания по T-статусу все случаи были распределены следующим образом:

- T1 – 1 (0,5%),
- T2 – 5 (5%),
- T3 – 6 (5,5%),
- T4 – 99 (89%).

Метастатическое поражение лимфатических узлов не было выявлено ни в одном случае (статус N0 в 100% случаев). Проведено стадирование заболевания по TNM-классификации 8-го издания: IA стадия выявлена в 1 случае (1%), IB стадия в 110 (99%).

Для оценки взаимосвязи частоты врастания ВДЛПС в прилежащие органы и доли склерозирующего компонента пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошел 41 (37%) пациент с долей склерозирующего компонента опухоли менее 20%, во 2-ю – 70 (63%) пациентов с долей склерозирующего компонента 20% и более. Частота гистологически подтверждённого врастания ВДЛПС в прилежащие органы в сравниваемых группах была 17 и 31% соответственно.

Затем проведён анализ взаимосвязи частоты органной инвазии ВДЛПС и доли склерозирующего компонента в 4 группах сравнения с целью подтверждения нашей гипотезы, основанной на предположении, что при увеличении доли склероза в ВДЛПС увеличивается частота врастания опухоли в органы (рис. 2).

В 1-ю группу вошли 32 (29%) больных с долей склерозирующего компонента до 5%. Во 2-ю группу было включено 20 (18%) пациентов с долей склероза более 5%, но менее 20%. 3-я группа включала 36 (32%) больных с долей склероза более 20%, но менее 50%. В 4-ю группу – 23 (21%) пациента с долей склерозирующего компонента более 50%.

Частота гистологически подтверждённой инвазии в прилежащие органы в сравниваемых группах была 9, 20, 25 и 56% соответственно.

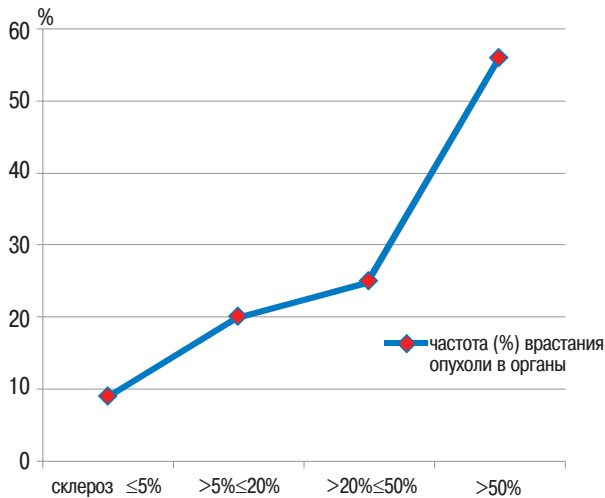


Рис. 2. Зависимость частоты вкрапления ВДЛПС в органы от доли склерозирующего компонента в опухоли

С целью оценки влияния вкрапления ВДЛПС в прилежащие органы на отдалённые результаты хирургического лечения – ОВ и БРВ больные были разделены на 2 группы сравнения. В 1-ю группу вошли 29 (26%) оперированных пациентов с гистологически подтверждённой инвазией прилежащих органов; во 2-ю группу – 82 (74%) пациента, у которых органная инвазия отсутствовала. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рисунках 3–4.

ОВ достоверно хуже в группе больных с гистологически подтверждённым вкраплением опухоли в прилежащие органы, чем пациентов с ВДЛПС без

органной инвазии ($p = 0,009$; log-rank test). Медиана ОВ в сравниваемых группах составила 85 (95% ДИ (84,0; 87,0)) и 142 (95% ДИ (109,0; 175,0)) мес, показатель общей 5-летней выживаемости 41 и 86% соответственно.

БРВ также достоверно хуже в группе больных с гистологически подтверждённым вкраплением ВДЛПС в органы, чем в группе без органной инвазии ($p = 0,001$; log-rank test). Медиана БРВ в сравниваемых группах составила 26 (95% ДИ (20,0; 32,0)) и 57 (95% ДИ (38,0; 76,0)) мес, показатели 2-летней БРВ 33 и 85% соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрирована связь доли склерозирующего компонента в ВДЛПС с течением заболевания. Выявлена прямая зависимость между увеличением доли склерозирующего компонента в опухоли и увеличением частоты вкрапления ВДЛПС в прилежащие органы. Исследование показало, что при доле склероза до 5% – частота органной инвазии ВДЛПС выявляется в 9% случаев, в то время как при доле склерозирующего компонента в опухоли 50% и выше – в 56% случаев имеет место вкрапление ВДЛПС в прилежащие органы.

Также настоящая работа демонстрирует достоверно более худшую ОВ и БРВ ($p = 0,009$; $p = 0,001$) больных, у которых гистологически подтверждено вкрапление опухоли в прилежащие органы.

Полученные результаты проанализированы с учётом опубликованных ранее исследований, представленных в научных базах данных. В 2019 г. опубликованы результаты исследовательской работы, демонстрирующие взаимосвязь доли склерозирующего компонента в забрюшинной ВДЛПС с прогнозом. Авторы поделили исследуемую когорту пациентов

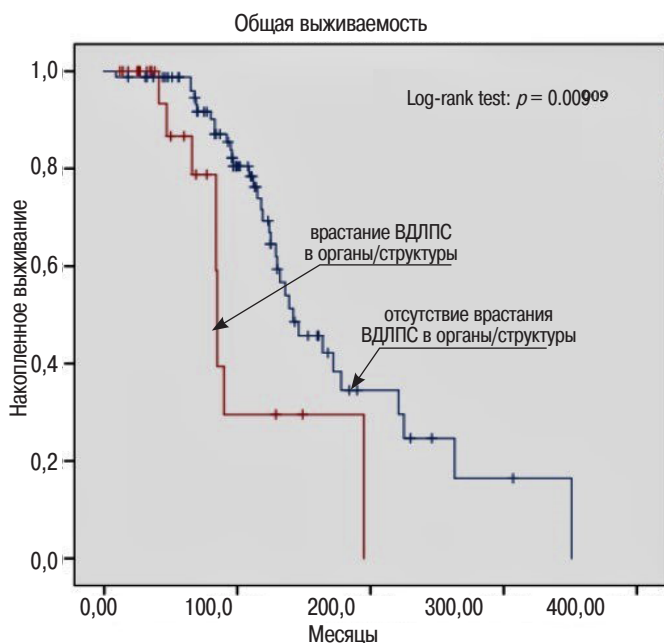


Рис. 3. Сравнение ОВ пациентов в зависимости от наличия или отсутствия гистологически подтверждённой инвазии прилежащих органов (метод Kaplan-Meier)

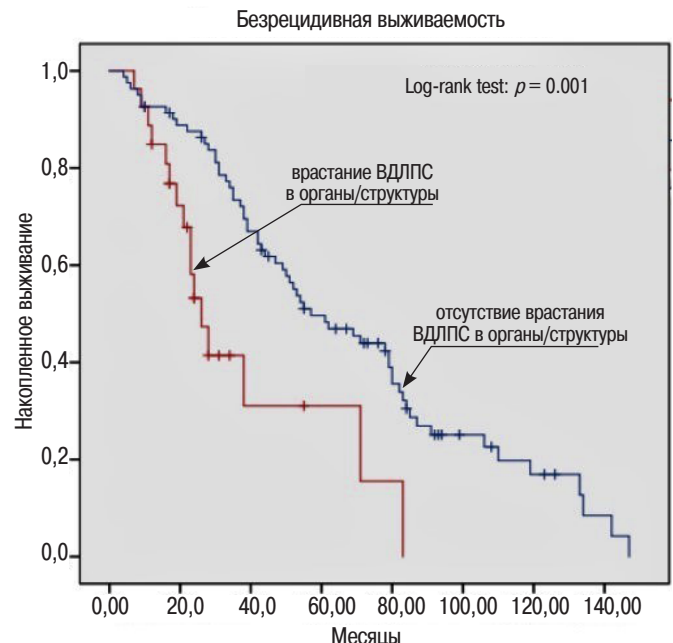


Рис. 4. Сравнение БРВ пациентов в зависимости от наличия или отсутствия гистологически подтверждённой инвазии прилежащих органов (метод Kaplan-Meier)

на 2 группы сравнения в зависимости от доли склероза в опухоли. В 1-ю группу вошли пациенты с долей склероза в ВДЛПС до 10%, во 2-ю – более 10%. ОВ и БРВ больных статистически значимо была выше в 1-й группе, где доля склероза менее 10% ($p = 0,002$) [14].

Аналогичные результаты были получены в другом исследовании: ОВ и БРВ у пациентов с долей склероза в ВДЛПС менее 5% достоверно ($p = 0,0001$) были выше, чем у больных с долей склероза в опухоли более 5%. В этой же работе при более детальном подразделении пациентов по количеству склерозирующего компонента в опухоли на 4 группы сравнения (<5%; >5%<20%; >20%<50%; >50%) также обнаружено наличие статистически значимой взаимосвязи между увеличением доли склероза и снижением ОВ и БРВ [15].

Принимая во внимание научно-исследовательские работы других авторов, а также данные настоящего исследования, можно сделать вывод о том, что склероз отрицательно влияет на прогноз и течение заболевания при ВДЛПС.

Заключение

Настоящее исследование свидетельствует о более агрессивном течении ВДЛПС с увеличением частоты врастания опухоли в прилежащие органы и уменьшением ОВ и БРВ при нарастании доли склерозирующего компонента в опухоли. Мы полагаем, что полуколичественная оценка доли склерозирующего компонента в ВДЛПС способна служить простым и эффективным морфологическим маркером течения заболевания и прогноза при забрюшинных ВДЛПС. Тем не менее более точная клиническая значимость данного параметра требует дальнейшего исследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов:

- Идея, концепция и дизайн исследования – Волков А.Ю., Козлов Н.А.
- Сбор и обработка материала – Волков А.Ю., Козлов Н.А., Строганова А.М., Архири П.П., Антонова Е.Ю.
- Статистическая обработка данных – Волков А.Ю.
- Написание текста – Волков А.Ю., Козлов Н.А.
- Редактирование – Неред С.Н., Стилиди И.С., Привезенцев С.А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raut C.P., Miceli R., Strauss D.C., Swallow C.J. et al. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram. *Cancer*. 2016; 1; 122 (9): 1417–24. doi: 10.1002/encr.29931.
2. Smith C.A., Martinez S.R., Tseng W.H., Tamurian R.M., Bold R.J., Borys D., Canter R.J. Predicting survival for well-differentiated liposarcoma: the importance of tumor location. *J. Surg. Res*. 2012; 1; 175 (1): 12–7. doi: 10.1016/j.jss.2011.07.024.
3. Fletcher C.D., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. WHO Classification of Tumours of soft tissue and bone. 4th Ed. *IARC*. 2013; 33–44.
4. Canter R.J., Qin L.X., Ferrone C.R., Maki R.G., Singer S., Brennan M.F. Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma

die? *Ann. Surg. Oncol*. 2008; 15 (12): 3550–60. doi:10.1245/s10434-008-0163-0.

5. Matthyssens L.E., Creyten D., Ceelen W.P. Retroperitoneal liposarcoma: current insights in diagnosis and treatment. *Front Surg*. 2015; 10; 2: 4. doi: 10.3389/fsurg.2015.00004. PMID: 25713799; PMCID: PMC4322543.
6. Raut C.P., Miceli R., Strauss D.C., Swallow C.J. et al. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram. *Cancer*. 2016; 122(9): 1417–24. doi:10.1002/encr.29931.
7. Неред С.Н., Стилиди И.С., Клименков А.А., Болотский В.И., Анурова О.А. Клинико-морфологические особенности и результаты хирургического лечения забрюшинных неорганных липосарком. *Вопросы онкологии*. 2012; 58 (1): 94–100.
8. Liles J.S., Tzeng C.W.D., Short J.J., Kulesza P., Heslin M.J. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma. *Curr. Probl. Surg*. 2009; 46 (6): 445–503. doi: 10.1067/j.cpsurg.2009.01.004.
9. Bonvalot S., Rivoire M., Castaing M., Stoeckle E., Le Cesne A., Blay J.Y., Laplanche A. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J. Clin. Oncol*. 2009; 1; 27 (1): 31–7. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0802.
10. Strauss D.C., Hayes A.J., Thway K., Moskovic E.C., Fisher C., Thomas J.M. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br. J. Surg*. 2010; 97 (5): 698–706. doi:10.1002/bjs.6994.
11. Thway K., Flora R., Shah C., Olmos D., Fisher C. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. *Am. J. Surg. Pathol*. 2012; 36 (3): 462–9.
12. Italiano A., Bianchini L., Keslair F., Bonnafous S. et al. HMGA2 is the partner of MDM2 in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas whereas CDK4 belongs to a distinct inconsistent amplicon. *Int. J. Cancer*. 2008; 122 (10): 2233–41.
13. Sirvent N., Coindre J.M., Maire G., Hostein L., Keslair F., Guillo L., Ranchere-Vince D., Terrier P., Pedeutour F. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am. J. Surg. Pathol*. 2000; 7 31 (10): 1476–89. doi: 10.1097/PAS.0b013e3180581fff.
14. Chrisinger J.S.A., Al-Zaid T., Keung E.Z., Leung C., Lin H.Y., Roland C.L., Torres K.E., Benjamin R.S., Ingram D.R., Khan S., Somaiah N., Amini B., Feig B.W., Lazar A.J., Wang W.L. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *J. Surg. Oncol*. 2019; 120 (3): 382–8.
15. Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Строганова А.М., Архири П.П., Антонова Е.Ю., Привезенцев С.А. Забрюшинные высокодифференцированные липосаркомы: прогностическое значение доли склерозирующего компонента в опухоли. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2020; 12 (1): 14–23.

REFERENCES

1. Raut C.P., Miceli R., Strauss D.C., Swallow C.J. et al. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram. *Cancer*. 2016; 1; 122 (9): 1417–24. doi: 10.1002/encr.29931.
2. Smith C.A., Martinez S.R., Tseng W.H., Tamurian R.M., Bold R.J., Borys D., Canter R.J. Predicting survival for well-differentiated liposarcoma: the importance of tumor location. *J. Surg. Res*. 2012; 1; 175 (1): 12–7. doi: 10.1016/j.jss.2011.07.024.
3. Fletcher C.D., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. WHO Classification of Tumours of soft tissue and bone. 4th Ed. *IARC*. 2013; 33–44.
4. Canter R.J., Qin L.X., Ferrone C.R., Maki R.G., Singer S., Brennan M.F. Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? *Ann. Surg. Oncol*. 2008; 15 (12): 3550–60. doi:10.1245/s10434-008-0163-0.

5. Matthysens L.E., Creyten D., Ceelen W.P. Retroperitoneal liposarcoma: current insights in diagnosis and treatment. *Front. Surg.* 2015; 10; 2: 4. doi: 10.3389/fsurg.2015.00004. PMID: 25713799; PMCID: PMC4322543.
6. Raut C.P., Miceli R., Strauss D.C., Swallow C.J. et al. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram. *Cancer.* 2016; 122 (9): 1417–24. doi:10.1002/cncr.29931.
7. Nered S.N., Stilidi I.S., Klimenkov A.A., Bolotskiy V.I., Anurova O.A. Clinical and morphological features and results of surgical treatment of retroperitoneal non-organ liposarcomas. *Voprosy onkologii.* 2012; 58 (1): 94–100. (in Russian)
8. Liles J.S., Tzeng C.W.D., Short J.J., Kulesza P., Heslin M.J. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma. *Curr. Probl. Surg.* 2009; 46 (6): 445–503. doi: 10.1067/j.cpsurg.2009.01.004
9. Bonvalot S., Rivoire M., Castaing M., Stoeckle E., Le Cesne A., Blay J.Y., Laplanche A. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J. Clin. Oncol.* 2009; 1; 27 (1): 31–7. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0802.
10. Strauss D.C., Hayes A.J., Thway K., Moskovic E.C., Fisher C., Thomas J.M. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br. J. Surg.* 2010; 97 (5): 698–706. doi:10.1002/bjs.6994.
11. Thway K., Flora R., Shah C., Olmos D., Fisher C. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36 (3): 462–9.
12. Italiano A., Bianchini L., Keslair F., Bonnafous S. et al. HMGA2 is the partner of MDM2 in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas whereas CDK4 belongs to a distinct inconsistent amplicon. *Int. J. Cancer.* 2008; 122 (10): 2233–41.
13. Sirvent N., Coindre J.M., Maire G., Hostein I., Keslair F., Guillou L., Ranchere-Vince D., Terrier P., Pedeutour F. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31 (10): 1476–89. doi: 10.1097/PAS.0b013e3180581fff.
14. Chrisinger J.S.A., Al-Zaid T., Keung E.Z., Leung C., Lin H.Y., Roland C.L., Torres K.E., Benjamin R.S., Ingram D.R., Khan S., Somaiah N., Amini B., Feig B.W., Lazar A.J., Wang W.L. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *J. Surg. Oncol.* 2019; 120 (3): 382–88.
15. Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Archery P.P., Antonov E.Yu., Privezentsev S.A. Retroperitoneal well-differentiated liposarcoma: prognostic significance of the degree of sclerosis in the tumor. *Sarkomy kostey myagkih tkaney i opakhalii kozhi.* 2020; 12 (1): 14–23. (in Russian)

Поступила 19.05.2020
Принята к печати 29.05.2020