

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96
УДК: 617.553-006.3.04

Для цитирования: Волков А.Ю., Неред С.Н., Любченко Л.Н. Забрюшинные неорганные липосаркомы: современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(5): 86–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96.
For citation: Volkov A. Yu., Nered S. N., Lyubchenko L. N. Retroperitoneal non-organ liposarcomas: the modern concept. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(5): 86–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96.

ЗАБРЮШИННЫЕ НЕОРГАНЫЕ ЛИПОСАРКОМЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

А.Ю. Волков¹, С.Н. Неред¹, Л.Н. Любченко^{1,2}

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия¹
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: 79164577128@yandex.ru¹
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия²
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2²

Аннотация

Цель исследования – провести систематический обзор данных мировой литературы, включающий все аспекты, которые характеризуют забрюшинные неорганные липосаркомы и необходимы для понимания проблемы. **Материал и методы.** Поиск информационных источников произведен в системах Pubmed, Elibrary, COSMIC cancer database. Проанализированы данные ретроспективных и проспективных клинических исследований. В работе отражен опыт российских и зарубежных исследователей. **Результаты.** В обзоре представлены современные данные об эпидемиологии, классификациях, клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристиках, особенностях диагностики и лечения забрюшинных неорганных липосарком. **Заключение.** Забрюшинные саркомы составляют около 13 % от всех видов сарком мягких тканей. Липосаркома – наиболее часто встречающаяся забрюшинная мезенхимальная опухоль. Проблема диагностики и лечения неорганных забрюшинных липосарком является актуальной, поскольку отдаленные результаты лечения этой патологии неудовлетворительны. По мере накопления опыта, связанного с диагностикой и лечением забрюшинных неорганных липосарком, происходят изменения в системе понимания проблемы, определяющей стратегию оказания медицинской помощи данной категории пациентов. В статье представлены современные концепции забрюшинных неорганных липосарком.

Ключевые слова: липосаркома, неорганные забрюшинные опухоли, классификация, молекулярно-генетические характеристики, диагностика, лечение, эпидемиология, лучевая терапия, прогноз, выживаемость.

RETROPERITONEAL NON-ORGAN LIPOSARCOMAS: THE MODERN CONCEPT

A. Yu. Volkov¹, S. N. Nered¹, L. N. Lyubchenko^{1,2}

N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Health Ministry of Russia, Moscow, Russia¹
23, Kashirskoye shosse, 115478, Moscow, Russia. E-mail: 79164577128@yandex.ru¹
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia
8-2, Trubetskaya Street, 119991, Moscow, Russia²

Abstract

Objective: to conduct a systematic literature review of the published studies on retroperitoneal non-organ liposarcomas. **Material and Methods.** A literature search was performed using Pubmed, Elibrary, COSMIC databases. The data of retrospective and prospective clinical trials were analyzed. Results. The article reviews contemporary data on epidemiology, classification, clinical- morphological and molecular-genetic characteristics, as well as diagnosis and treatment of retroperitoneal non-organ liposarcomas. Conclusion. Retroperitoneal sarcomas account for about 13 % of all types of soft tissue sarcomas. Liposarcoma is the most common retroperitoneal mesenchymal tumor. Diagnosis and treatment of non-organ retroperitoneal liposarcoma remain challenging due to poor long-term treatment outcomes. As experience is gained with the diagnosis and treatment of retroperitoneal nonorganic liposarcomas, changes occur in the system of understanding the problem that determines the strategy for providing medical care in this category of patients. The article presents modern concept of retroperitoneal non-organ liposarcomas.

Key words: liposarcoma, extra-organ retroperitoneal tumors, classification, molecular genetic characteristics, diagnosis, treatment, epidemiology, radiation therapy, prognosis, survival.

Анатомия забрюшинного пространства, зональное деление, предложенное В.В. Цвиркуном

Забрюшинное пространство (ретроперитонеальное пространство, лат. spatium retroperitoneale) – клетчаточное пространство, ограниченное задней частью париетальной брюшины и внутрибрюшной фасцией; распространяется от диафрагмы до малого таза. Забрюшинное пространство (ЗП) содержит почки, надпочечники, мочеточники и поджелудочную железу, нисходящую и горизонтальную части двенадцатиперстной кишки, восходящий и нисходящий отделы ободочные кишки, нижнюю полую вену, брюшную часть аорты и ее ветви, отделы непарной и полунепарной вен, симпатические стволы, вегетативные нервные сплетения и ветви поясничного сплетения, лимфатические узлы, брюшной отдел грудного лимфатического протока. Органы забрюшинного пространства окружены жировой клетчаткой [1]. В 2000 г. В.В. Цвиркун предложил зональное деление ЗП с целью регламентированного установления локализации выявленных новообразований. Классификация основана на делении забрюшинного пространства на 5 зон, относительно почечных и подвздошных сосудов, нумеруемых по часовой стрелке [2].

Эпидемиология

Саркомы мягких тканей относятся к редким опухолям, развивающимся из тканей мезенхимального происхождения. Ежегодно в России регистрируется около 3 500 новых случаев данных новообразований, что составляет менее 1 % от всех онкологических заболеваний. В 2017 г. зарегистрировано 3 567 злокачественных новообразований соединительных и других мягких тканей [3]. В США под наблюдением находятся около 10 700 пациентов с саркомами мягких тканей, при этом смертность составляет 3 800 случаев в год [4]. Забрюшинные саркомы составляют 10–15 % от всех видов сарком мягких тканей [5]. Наиболее часто встречающейся забрюшинной мезенхимальной опухолью является липосаркома: более 50 % от

общего числа сарком [6]. Заболеваемость при данном гистологическом типе не более 2,5 случая на 1 млн населения [7]. В 24 % случаев липосаркомы локализируются на конечностях, в 45 % – ретроперитонеально [8].

Классификация опухолей мягких тканей ВОЗ (2013). Опухоли жировой ткани.

Промежуточные (местно агрессивные): атипическая липоматозная опухоль 8850/1 / высокодифференцированная липосаркома 8850/3.

Злокачественные: дедифференцированная липосаркома 8858/3, миксоидная липосаркома 8852/3, плеоморфная липосаркома 8854/3.

Рекомендуется определение grade (G) по системе FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer), сохраняя при этом и двухстепенное деление на опухоли низкой степени злокачественности (low grade) и высокозлокачественные (high grade) саркомы (TNM).

Для облегчения определения дифференцировки опухолей в системе FNCLCC классификация ВОЗ 2013 г. приводит следующий перечень новообразований: высокодифференцированная липосаркома G-1; миксоидная липосаркома G-2; миксоидная (круглоклеточная) липосаркома, плеоморфная липосаркома и дедифференцированная липосаркома относятся к G-3. Рассмотренная градация G-1,2,3 сарком коррелирует с используемым в TNM классификации (8-е издание, 2016 г.) принципом определения степени злокачественности опухолей по двум типам: low grade, включающий в себя G1, и новообразования high grade – G2 и G3.

Клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики забрюшинных неорганических липосарком, факторы прогноза

Забрюшинные неорганические липосаркомы подразделяются на 4 гистологических типа (высокодифференцированные липосаркомы, дедифференцированные липосаркомы, миксоидные липосаркомы, плеоморфные липосаркомы), каждый из которых имеет особенности в клиническом

течении и разный прогноз. Пятый гистологический тип, так называемая «смешанная» или «комбинированная липосаркома», который являлся отдельной единицей в классификации ВОЗ 2002 г., был удален из последней классификации ВОЗ в 2013 г. на основе консенсусного мнения о том, что эти редкие случаи, вероятно, представляют собой примеры (варианты) дедифференцированной липосаркомы [9, 10].

Риск развития забрюшинных неорганных липосарком увеличивается после 40 лет и достигает пика в возрасте от 50 до 60 лет. Преобладания больных по половому признаку не выявлено. В среднем, диаметр первичной опухоли составляет 22,2 см. Опухоли менее 5 см в диаметре отмечаются в 1,5 % случаев, в то время как у 54,3 % больных размеры опухоли превышают 20 см. Опухоль чаще располагается в левой половине ЗП – в 52,3 %, в правой – в 33,3 %. В большинстве случаев (78,1 %) опухоль занимает более чем одну анатомическую зону ЗП (по классификации В.В. Цвиркуна) [11].

Данные предоперационной лучевой диагностики и операционной ревизии позволяют считать, что неорганическая забрюшинная липосаркома исходит из жировой капсулы почки в 50,7 %, из жировой клетчатки других отделов забрюшинного пространства – в 49,3 %. Соотношение гистотипов липосарком, исходящих и не исходящих из капсулы почки, не различается. У впервые выявленных больных забрюшинная липосаркома имеет вид одноузловой гомогенной опухоли в 53,4 %, единой опухоли, состоящей из нескольких узлов разной плотности, – в 35,6 %, множественных опухолей, отдельно расположенных в забрюшинном пространстве, – в 10,9 % [11].

Рецидив заболевания проявляется множественными, отдельно расположенными узлами в 24,2 % случаев, причем количество узлов нарастает с каждым новым рецидивом, что может указывать на имплантационный механизм возникновения рецидива забрюшинной неорганической липосаркомы. Наиболее важными факторами прогноза являются: размер опухоли, радикальность хирургического вмешательства, гистологический тип липосаркомы, степень злокачественности [11–14].

Высокодифференцированная липосаркома

Самым распространённым гистологическим типом липосарком являются высокодифференцированные липосаркомы/атипичные липоматозные опухоли, которые составляют 40–45 % [10, 15]. Высокодифференцированная липосаркома имеет низкую степень злокачественности, не обладает метастатическим потенциалом [15–17]. Высокодифференцированная липосаркома и атипичная липоматозная опухоль биологически являются абсолютно одинаковыми, но для пациентов используются разные названия: атипичная липоматозная опухоль – для резектабельных опухолей конечностей, когда возможно выполнение широкого

иссечения и предполагается доброкачественное течение заболевания с хорошим прогнозом; высокодифференцированная липосаркома – для забрюшинных и опухолей средостения, когда затруднительно выполнить широкое иссечение и весьма вероятен неблагоприятный исход с высоким риском рецидива [18].

Для дифференциальной диагностики применяется иммуногистохимический метод (ИГХ). Гиперэкспрессия MDM2 и CDK4 характерна для высокодифференцированной липосаркомы, что отличает данный гистологический тип опухоли от липомы и миксоидной липосаркомы [19]. Высокодифференцированные липосаркомы характеризуются хромосомными aberrациями, содержащими амплифицированные сегменты на участке 12q13-15, с гиперэкспрессированными онкогенами MDM2 и CDK4 [20–22]. MDM2 является наиболее частым – до 100 % – амплифицированным геном. Гиперэкспрессия CDK4 наблюдается более чем в 90 % [23]. Коамплификация MDM2 и CDK4 считается иницирующим фактором «управления» в жировом онкогенезе, что приводит к пролиферации посредством комбинированных эффектов на p53 (путем инактивации Trp53) и на клеточный цикл (по RB1 фосфорилированию).

Существует предположение, что амплификация CDK4 в высокодифференцированной липосаркоме может способствовать High-Grade трансформации, поскольку при CDK4-отрицательных высокодифференцированных липосаркомах наблюдается более благоприятный прогноз [21, 23, 25]. Забрюшинные высокодифференцированные липосаркомы могут перерождаться в дедифференцированные липосаркомы, что непосредственно влияет на частоту местных рецидивов и прогноз. High-Grade трансформация в дедифференцированные липосаркомы происходит в основном при забрюшинной локализации – в 17 %, по сравнению с 6 % на конечностях [17], и, как правило, в рецидивных опухолях – 20 % при первом рецидиве по сравнению с 44 % при втором [26].

Дедифференцированная липосаркома

Дедифференцированная липосаркома выделена в отдельный гистологический тип, составляющий 15 % от всех липосарком [10, 15]. Данный гистотип опухоли характеризуется как «нелипогенная» высокозлокачественная саркома, возникающая из высокодифференцированной липосаркомы, которая приобретает метастатический потенциал и наиболее часто локализуется в забрюшинном пространстве/брюшной полости. Более 90 % дедифференцированных липосарком возникает de novo (с самого начала/синхронно), а <10 % встречается в рецидивах (метахронно) [27]. Отдаленные метастазы наблюдаются в 15–20 %, местные рецидивы – в 40 % случаев [11]. Низкодифференцированные зоны в дедифференцированной липосаркоме характеризуются широким

морфологическим спектром [27]. Гистологически большинство случаев дедифференцированной липосаркомы демонстрируют области высокозлокачественной низкодифференцированной саркомы, напоминающие миксофибросаркому, фибросаркому или плеоморфную саркому. Примерно в 5–10 % случаев дедифференцированный компонент включает миогенные и остеохондроматозные элементы [28–31]. В ряде исследований сообщается, что большинство сарком ЗП, ранее диагностированных как низкодифференцированные, являлись, по сути, дедифференцированными липосаркомами и могли быть правильно диагностированы на основании амплификации MDM2 [32–34]. Как и высокодифференцированная липосаркома, дедифференцированная характеризуется наличием содержащих амплифицированные участки хромосом 12q13-15 и гиперэкспрессированных онкогенов MDM2 и CDK4 [9, 10, 20, 27]. Следует отметить, что как в высокодифференцированных, так и в дедифференцированных липосаркомах возможен миксоидный матрикс опухоли различной степени выраженности, что при микроскопии похоже на миксоидную липосаркому. Благодаря ИГХ с выявлением экспрессии MDM2 диагноз может быть поставлен корректно [19].

Миксоидная липосаркома

Следующий гистологический тип представлен миксоидными липосаркомами, которые составляют 30–35 % от всех липосарком [10, 15]. Они наиболее часто возникают в глубоких мягких тканях конечностей, преимущественно располагаясь на бедре [35]. Забрюшинные миксоидные липосаркомы встречаются редко, как правило в молодом возрасте. Высокая степень злокачественности определяется наличием круглоклеточного компонента более 5 %. При второй степени злокачественности (grade 2, круглоклеточный компонент в опухоли менее 5 %) метастатический потенциал не превышает 10 % [15, 35], в то время как при наличии круглоклеточного компонента более 5 % (grade 3) риск отдаленного метастазирования возрастает до 60 % [15]. Данные опухоли метастазируют в нетипичные для сарком органы, например, в мягкие ткани и кости, а не легкие. Частота метастазов в костях (17 %) выше, чем в легких (14 %) [35]. При High-Grade трансформации миксоидных липосарком отмечается увеличение количества круглоклеточного компонента [36, 38]. Местные рецидивы наблюдаются примерно в 30 % случаев [15].

В 95 % случаев при миксоидных липосаркомах выявляется реципрокная транслокация хромосом 12 и 16 t(12;16)(q13;p11), выявление которой помогает дифференцировать данную опухоль от других гистотипов [36, 38]. Данная транслокация приводит к слиянию гена CHOP и TLS (также называемого FUS) и синтезу гибридного белка FUS-CHOP [36, 39–41]. Ген CHOP кодирует транскрипционный фактор, ответственный за дифферен-

цировку адипоцитов и блокаду роста опухоли [39]. TLS – это РНК-связанный белок, участвующий в РНК-процессинге, который взаимодействует с гормонами щитовидной железы, стероидными гормонами и рецепторами ретиноидов [40]. Ген кодирует 3 различных транскрипта (типы I–III), при этом тип II наиболее часто обнаруживается при миксоидных липосаркомах. Встраивание гена FUS-CHOP в преадипоциты приводит к злокачественной трансформации и подавлению созревания адипоцитов. Таким образом, ген FUS-CHOP является аберрантным транскрипционным регулятором, влияющим на дифференцировку адипоцитов, стимулирующим их пролиферацию и опухолевую трансформацию [41].

Плеоморфная липосаркома

Плеоморфная липосаркома является редкой опухолью, составляет менее 5 % от всех липосарком [15]. Данный гистотип чаще встречается у больных старше 50 лет. В 75 % случаев плеоморфные липосаркомы локализируются в мягких тканях конечностей и только в 7 % случаев расположены забрюшинно [15, 42, 43]. По сравнению с другими гистотипами плеоморфные липосаркомы имеют высокую степень злокачественности и наиболее агрессивное течение – высокий темп роста, рецидивировать в 30–50 %, частота метастазирования составляет 30–50 %, метастазируют преимущественно в легкие [42, 43]. При сравнении с другими плеоморфными саркомами высокой степени злокачественности плеоморфные липосаркомы отличает более длительное клиническое течение [44, 45]. Использование иммуногистохимического анализа позволяет провести дифференциальную диагностику с другими плеоморфными саркомами высокой степени злокачественности. Приблизительно в 30–50 % отмечается положительная окраска на S-100, нежировые участки могут давать положительную окраску на гладкомышечный актин SMA (45–49 %), CD34 (40 %) и десмин (13–19 %), кроме того, отдельные гистологические типы могут давать положительную окраску на эпителиальные маркеры – эпителиальный мембранный антиген ЕМА (26 %), кератин-6 (21 %) [42, 43]. С генетической точки зрения в большинстве плеоморфных липосарком выявляются увеличение количества хромосом и их комплексная структурная перестройка [46]. В одной из работ было показано, что в 16,7 % случаев плеоморфные липосаркомы имеют мутации в гене Trp53 [3]. В то время как в другом исследовании продемонстрирована частота встречаемости мутаций Trp53 в плеоморфной липосаркоме до 60 % [47].

Генетическая гетерогенность

забрюшинных неорганных липосарком

Недавние исследования показали наличие определенных генетических перестроек в липосаркомах, одни из которых влияют на прогноз, общую и безрецидивную выживаемость, роль других

не определена. По мере накопления данных эти изменения могут стать предикторами прогноза, новыми терапевтическими целями для имеющихся таргетных препаратов, дополнительными критериями для отбора пациентов на комбинированное лечение, открыть пути для дальнейшего изучения проблемы.

В одном из таких исследований были выявлены мутации в генах FGFR1 и FGFR3 (FGFR1_S125L и FGFR3_K650M) в опухоли у 22,2 % больных дедифференцированной липосаркомой. Учитывая данные молекулярно-генетического анализа – наличие мутаций FGFR1/3, пациенты были разделены на две группы. В первую вошли больные с диким типом генов FGFR1/3, во вторую – с мутациями в генах FGFR1_S125L и FGFR3_K650M. Анализ общей выживаемости в сравниваемых группах показал, что продолжительность жизни после хирургического лечения у носителей мутаций в генах FGFR1/3, ниже ($p=0,022$), чем при диком типе генов FGFR. В этой же работе показано, что частота мутаций в гене PIK3CA (H1047R) при миксоидных липосаркоммах составила 11 % [48].

При молекулярно-генетических исследованиях высокодифференцированных/дифференцированных липосарком в Онкологическом центре им. Андерсона впервые была обнаружена миссенс-мутация R108K в гене EGFR, предположительно являющаяся драйверной, которая может быть блокирована низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы (эрлотиниб (Тарцева) и gefитиниб (Иресса)) [49].

При генотипировании образцов высокодифференцированных и миксоидных липосарком были выявлены мутации в гене cMET. В этой же работе были выявлены мутации в гене PIK3CA в миксоидных липосаркоммах в 23,5 % случаев [50]. Работа из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center показала наличие мутаций PIK3CA в миксоидных/круглоклеточных липосаркоммах в 18,3 % случаев. Мутации расположены в двух доменах, спиральном домене (E542K и E545K) и киназном домене (H1047L и H1047R). Пациенты с PIK3CA-ассоциированными липосаркомами имели более низкую общую выживаемость, чем при диком типе гена PIK3CA ($p=0,036$) [49].

При оценке уровня экспрессии PD1 и PD-L1 при различных гистотипах липосарком (миксоидные липосаркомы, высокодифференцированные липосаркомы, дедифференцированные липосаркомы) авторами было сформировано 3 группы больных с саркомами мягких тканей: PD1-/PDL1-; PD1+/PDL1- или PD1-/PDL1+; PD1+/PD-L1+. Показатели 5-летней выживаемости в данных группах составили 90, 74 и 13 % соответственно. В зависимости от стадий заболевания (I–II и III–IV) общая и бессобытийная выживаемость также ассоциировалась с плохим прогнозом при наличии экспрессии PD1/PD-L1 маркеров [51].

Следующее исследование продемонстрировало высокую частоту экспрессии PD-L1 в дедифференцированных липосаркоммах, достигающую 22 %. Проведен анализ данных, нацеленный на выявление зависимости PD-L1 экспрессии от возраста и пола пациента, размера опухоли, химиотерапии/лучевой терапии в анамнезе, при этом значимых различий получено не было. Учитывая PD-L1-статус, пациенты были разделены на две группы: PD-L1 положительные (экспрессия более или равна 1 %) и PD-L1 отрицательные. При этом выявлены значимые различия в показателях как безрецидивной выживаемости ($p=0,027$) – медиана в группе с экспрессией PD-L1 составила 15 мес, тогда как без экспрессии – 32 мес, – так и общей выживаемости ($p=0,017$) [52].

В плеоморфных липосаркоммах выявлена генетическая гетерогенность – наличие соматических мутаций в генах PIK3 (14 %), Trp53 (36 %), ALK (10 %), клиническая значимость которых не оценена [3, 47].

Диагностика абдоминальных неорганных липосарком

Для абдоминальных неорганных липосарком характерны большие размеры на момент первичного обращения пациентов за медицинской помощью ввиду отсутствия выраженных клинических проявлений в течение длительного времени. Диаметр опухоли более чем у половины больных превышает 20 см. Корреляции между гистологическим типом опухоли и ее размерами не выявлено [11].

Ультразвуковое исследование брюшной полости и абдоминального пространства, в том числе метод скрининг-диагностики, помогает выявить объемное образование, непосредственную локализацию, структуру и консистенцию, размер опухоли. Допплерография/дуплексное ультразвуковое исследование может дать дополнительную информацию о локализации магистральных кровеносных сосудов и в ряде случаев о связи опухоли с ними. Также данный метод может способствовать определению особенности кровотока объемного образования. Ультразвуковое наведение с применением доплерографии дает возможность для проведения более точной пункции и трепан-биопсии опухоли, снижая частоту осложнений, связанных с манипуляциями, такими как повреждение крупных кровеносных сосудов, кровотечения, гематомы [52].

Диагностическим исследованием выбора для оценки абдоминальной неорганной липосаркомы является контрастно-усиленное КТ-сканирование и/или МРТ брюшной полости, таза и грудной полости [54, 55]. С их помощью определяются анатомическое расположение опухоли, ее размер, вероятное происхождение (гистологический тип опухоли), взаимосвязь новообразования с соседними висцеральными и нейрососудистыми структурами, возможное сдавление или инвазия, а также наличие или отсутствие трансперитоне-

ального распространения или метастазов [55, 56]. Липосаркомы имеют характерный вид при КТ и МРТ с преимущественно жировым компонентом [55]. Высокодифференцированная липосаркома наиболее часто выглядит как большой узел жировой плотности в толстой капсуле с наличием внутриопухолевых перегородок – септ и иногда зон, отличающихся по плотности от жировой. Зоны нежировой плотности размером более 1 см с большой вероятностью состоят из дедифференцированного компонента и должны являться мишенью при выполнении биопсии [57]. В миксоидных липосаркомах находится большое количество жидкости, что патогномично проявляется низким МРТ-сигналом в T1 и высоким – в T2. Опухоли, как правило, больших размеров, с четкими краями, располагаются в толще мышечной ткани с жировыми вкраплениями [57]. КТ с ангиографией позволяет получить подробное изображение кровеносных сосудов и оценить характер кровотока, непосредственное кровоснабжение опухоли, возможную инвазию магистральных сосудов, определить наличие тромбоза, что, в свою очередь, дает возможность оценить резектабельность липосаркомы на дооперационном этапе.

Также в план обследования при миксоидных липосаркомах необходимо включать радиоизотопное исследование костей скелета. Выполнение ПЭТ для первичного обследования и уточнения стадии не рекомендуется [52].

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования ткани опухоли, полученной путём толстоигольной или открытой биопсии. Преимуществом открытой биопсии является возможность получения большего количества опухолевого материала для качественного морфологического исследования. Выполнение толстоигольной биопсии оправдано малым количеством осложнений и возможностью навигации при помощи КТ и УЗИ, однако в 20 % случаев требуется повторное выполнение процедуры в связи с малым количеством получаемого материала [52].

Важную роль в дифференциальной диагностике сарком мягких тканей играет иммуногистохимический метод, который должен выполняться во всех случаях, когда заподозрена мезенхимальная опухоль. Цитологическое исследование не используется рутинно для определения гистологического подтипа сарком мягких тканей. Во многих саркомах описаны хромосомные изменения. В настоящее время их идентификация используется только для более тщательной диагностики того или иного гистологического типа. Клинического применения эти данные пока не получили [52].

Лечение больных с абдоминальными неорганными липосаркомами

Лечение больных с диагнозом саркома мягких тканей требует комплексного подхода и привлечения ряда специалистов: морфолога, лучевого

диагноста, хирурга, радиолога, химиотерапевта, если необходимо – педиатра. Лечение должно проводиться в крупных онкологических центрах, где рутинно занимаются лечением этого заболевания [52].

Хирургическое лечение

Основным методом лечения является хирургический. За последнее время расширены показания к комбинированным операциям, которые направлены на максимальный радикализм при удалении новообразования, зачастую с резекцией соседних структур, вовлеченных в опухолевый процесс. Данный подход оправдан при низкой степени злокачественности опухоли, высокодифференцированных липосаркомах. Следовательно, неоспорима необходимость предварительной биопсии перед планированием лечения, для выбора объема операции, ее радикальности, с учетом биологии опухоли, прогноза показателей местного контроля и общей выживаемости. Высококвалифицированные опухоли имеют гораздо более высокий риск рецидивировать и распространяться системно, следовательно, расширенные, комбинированные операции, в значительной степени влияющие на последующий уровень жизни и возможность проведения комбинированного лечения, включая химио- и лучевую терапию, нецелесообразны, особенно на первом этапе лечения [58].

Саркомы мягких тканей развиваются в псевдокапсуле, которая оттесняет окружающие ткани в процессе роста опухоли. Эта оболочка является неистинной, так как инфильтрирована опухолевыми клетками. В ходе операции необходимо выполнять удаление опухоли согласно онкологическим принципам, т.е. вместе с псевдокапсулой, не вскрывая её, в противном случае резко возрастает риск рецидива. Важен тщательный гемостаз, поскольку распространение опухолевых клеток в пределах послеоперационной гематомы происходит быстро, и вероятность рецидива в этой ситуации очень велика. Удаление опухоли должно быть выполнено единым блоком (*en bloc*). У больных с IV стадией процесса хирургический метод может быть также использован при операбельных лёгочных метастазах, что у отдельных больных обеспечивает длительную безрецидивную выживаемость. Чаще всего это бывает при изолированных лёгочных метастазах. При оценке возможности резекции в случае метастатической болезни важными факторами являются наличие экстраторакальных проявлений, плеврального выпота; излеченность или перспектива излечения первичной опухоли; наличие противопоказаний для торакотомии и резекции метастазов; возможность радикальной резекции.

Резекция метастазов может быть выполнена путём торакотомии или видеоторакоскопии. Благоприятными прогностическими факторами являются длительный безрецидивный интервал (>2,5 года), Grade 1–2, а также размеры (<10 см).

При благоприятных факторах прогноза 5-летняя выживаемость составляет 60 %. Описаны случаи повторных метастазэктомий при рецидивах метастазов в лёгких [11, 52].

Большой размер и глубокое расположение в анатомически сложной области, содержащей ряд жизненно важных структур, крайне затрудняют радикальное удаление ретроперитонеальных сарком [11]. Пациенты, которым удается выполнить полное удаление первичной опухоли, имеют лучший прогноз 5-летней общей выживаемости, которая может достигать 54–70 %, но у 41–50 % этих пациентов в течение 5 лет после операции отмечаются местные рецидивы [5, 11, 55]. Обзор из Мемориального ракового центра Слоан-Кеттеринг (Нью-Йорк, США), Королевской больницы Марсден (Лондон, Великобритания) и французское национальное многоцентровое исследование [6, 59] показали, что после 5 лет и позже со дня операции местный рецидив забрюшинной саркомы выявляется у 60–70 % пациентов, который, как правило, является причиной смерти [55].

Агрессивный хирургический подход позволяет выполнить радикальное хирургическое вмешательство при первичной забрюшинной неорганической липосаркоме в 71,3 %, при рецидиве опухоли – в 51,9 % случаев. Частота рецидивирования забрюшинной неорганической липосаркомы нарастает по мере увеличения степени злокачественности и размеров опухоли, количества опухолевых узлов. После радикального хирургического лечения показатели 5-, 10-летней выживаемости достигают 57,5 % и 37,8 % соответственно. Результаты паллиативного удаления забрюшинной неорганической липосаркомы существенно хуже, однако их выполнение оправдано тем, что 3- и 5-летний срок после операции переживают 50,0 и 31,8 % больных. Комбинированные операции составляют 54,2 % от всех хирургических вмешательств при забрюшинных неорганических липосаркомах и позволяют достичь отдаленных результатов, сопоставимых с эффективностью органосохраняющих операций. После комбинированных операций 5 и 10 лет переживают 48,0 и 26,4 %, после органосохраняющих – 55,3 и 35,1 % больных [11].

Несмотря на высокий уровень хирургии, реанимационно-анестезиологического сопровождения, на то, что за последнее время расширены показания к комбинированным операциям, у большинства пациентов возникают рецидивы, являющиеся причиной смерти. В связи с этим активно изучается эффективность дополнительных химио- и лучевой терапии [55, 60–63].

Лучевая терапия

Адьювантная лучевая терапия может представлять собой ценный метод лечения для улучшения местного контроля. Два рандомизированных исследования показали, что у пациентов с саркомой мягких тканей конечности послеоперационная

дистанционная лучевая терапия или брахитерапия улучшают местный контроль, но не влияют на общую выживаемость [64–66]. При лучевой терапии по поводу ретроперитонеальных сарком используются различные варианты фракционирования, методы подведения лучевого воздействия (дистанционное и внутритканевое), одновременное проведение химиотерапии, сроки облучения (предоперационно, интраоперационно или послеоперационно), представлены различные виды воздействия с помощью фотонов, электронов, протонов или ионов углерода [67]. При этом ни один из данных методов не включен в «золотой стандарт» лечения забрюшинных неорганических липосарком.

Дооперационная лучевая терапия рассматривается как метод выбора, поскольку она помогает избежать повреждения чувствительных к радиации структур и органов, которые обычно заполняют полость после удаления крупных опухолей. Кроме того, соблюдение режима лечения обычно лучше, а связанная с ним токсичность меньше в предоперационном варианте. Важно, что биологические эффекты лучевой терапии усиливаются в «нетронутой», хорошо кровоснабжаемой и насыщенной кислородом ткани. Предоперационная лучевая терапия направлена на уменьшение размеров опухоли, улучшение условий оперирования, уменьшение поля и дозы облучения (обычно 50–54 Гр). Основным отрицательным моментом является высокая частота инфекционных послеоперационных осложнений. Предоперационная лучевая терапия или химиотерапия могут быть использованы с целью выполнения радикальной органосохраняющей операции. Рутинное использование послеоперационной лучевой терапии при первичных забрюшинных саркомах не рекомендуется [52].

Однако пока ни одно рандомизированное исследование не доказало преимущество лучевой терапии в комбинации с хирургическим лечением по сравнению с радикальным оперативным вмешательством. В настоящее время ожидаются результаты рандомизированного исследования, которое проводится с 2012 г. (протокол 62092) Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC). В исследовании пациенты разделены на 2 группы. В первой выполняется хирургическое удаление опухоли, во второй группе – фракционная лучевая терапия (50,4 Гр в 28 фракциях) с последующей операцией. Первичной конечной точкой является безрецидивная выживаемость (абдоминальные рецидивы).

Системная терапия

Предоперационная химиотерапия позволяет уменьшить объём хирургического вмешательства, а также является тестом чувствительности опухоли к лечению [52]. Эффективность метода доказана при паллиативном лечении распространенных или метастатических сарком мягких тканей. Активные

агенты включают антрациклины (доксорубин и эпирубин) и алкилирующий агент ифосфамид [68]. За последнее десятилетие разработаны эффективные варианты второй или третьей линии лекарственного лечения пациентов с резистентным заболеванием, для этих целей используются гемцитабин, доцетаксел, трабектидин и пазопаниб [69].

Чувствительность липосарком на химиотерапию отличается в зависимости от гистотипа опухоли. R.L. Jones et al. изучали ответ на химиотерапию у 88 пациентов с липосаркомами (в 43 % опухоли имели ретроперитонеальное расположение) [70]. Авторы обнаружили значительно более высокую частоту ответа при миксоидной липосаркоме по сравнению с другими гистотипами липосарком – 48 % и 18 % соответственно ($p=0,012$). При дедифференцированной липосаркоме частота ответа составляла 25 %, тогда как ни одна из высококодифференцированных липосарком не отреагировала. Кроме того, ответ был значительно лучше у пациентов с липосаркомой верхних конечностей (75 %) или нижних конечностей (36 %) по сравнению с другими локализациями (18 %).

В одной из работ авторы демонстрируют роль химиотерапии при неоперабельных и/или метастатических высококодифференцированных и дедифференцированных липосаркомах, 77,5 % которых располагались забрюшинно, на основе ретроспективного анализа данных из 10 центров [70]. Из 208 включенных в исследование пациентов 73 % имели, по крайней мере, один метастаз. Согласно критериям RECIST, полный ответ был в 1 %, частичный – в 11 % случаев, тогда как стабилизация и прогрессирование заболевания наблюдались в 48 и 39 % соответственно. Не наблюдалось различий в частоте ответа между высоко- и дедифференцированными липосаркомами.

По данным многоцентрового рандомизированного открытого исследования III фазы (309), посвященного сравнению монотерапии эрибулином и дакарбазином, которое включало 452 пациента с гистологически верифицированными местнораспространенными или диссеминированными липо- или лейомиосаркомами, больные в анамнезе получили не менее 2 линий химиотерапии, показано, что в общей популяции пациентов наблюдается статистически значимое преимущество эрибулина по показателю общей выживаемости ($p=0,0169$), который составил 13,5 мес (95 % ДИ 10,9–15,6), при терапии дакарбазином – 11,5 мес (9,6–13,0) [71]. При подгрупповом анализе наибольшее преимущество эрибулина в виде увеличения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования было получено у пациентов с липосаркомами. Медиана общей выживаемости в подгруппе эрибулина составила 15,6 мес (95 % ДИ 10,2–18,6), в подгруппе дакарбазина – 8,4 мес (5,2–10,1) ($p=0,0006$). Медиана выживаемости

без прогрессирования – 2,9 мес и 1,7 мес (95 % ДИ 0,346–0,784; $p=0,0015$) соответственно. При этом дедифференцированные липосаркомы наблюдались у 65 (45,4 %) пациентов, миксоидные G2-G3 – у 55 (38,5 %), плеоморфные – у 23 (16,1 %) больных. Эрибулин продемонстрировал значимую разницу в виде увеличения общей выживаемости по сравнению с дакарбазином при всех гистологических типах; наибольшее преимущество было получено у пациентов с дедифференцированной – 18,0 и 8,1 мес и плеоморфной липосаркомой – 22,2 и 6,7 мес соответственно. Группы эрибулина и дакарбазина не отличались по качеству жизни [71]. На основании полученных результатов эрибулин был зарегистрирован в США, Европе и России для лечения пациентов с неоперабельной липосаркомой.

В последнее десятилетие по данным ряда клинических исследований установлена эффективность нескольких новых системных методов лечения сарком мягких тканей, некоторые из них могут быть применены у больных с липосаркомами [72]. В отличие от цитотоксической химиотерапии, которая неспецифична, большинство новых методов лечения основаны на понимании биологии болезни, присущей каждому гистотипу саркомы, и, во многих случаях, нацелены на специфический, aberrантный генетический или молекулярный пути. В частности, ориентация на MDM2 или CDK4 (антагонисты MDM2 и CDK4) при высококодифференцированной липосаркоме и дедифференцированной липосаркоме представляет интерес в течение нескольких лет [68–70, 72–75]. При высоко- и дедифференцированной липосаркомах целевая терапия MDM2 и CDK4 может являться перспективным направлением. Класс имидазолиновых соединений был идентифицирован как мощный и селективный низкомолекулярный ингибитор MDM2. RG7112 (Hoffmann-La Roche) является членом семейства nutlin и первым клиническим подтверждением антагониста MDM2. RG7112 является мощным ингибитором связывания p53-MDM2, который эффективно стабилизирует p53-белок, активирует сигнализацию p53 и ингибирует рост раковых клеток [72, 73]. Ингибитор Flavopiridol-CDK4 и ингибитор PD0332991-CDK4/CDK6 (Pfizer) являются мощными ингибиторами CDK4, предотвращая последующее фосфорилирование белка ретинобластомы (RB). Таким образом, ингибирование CDK4 восстанавливает регуляцию клеточного цикла и предотвращает неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток [72–75].

Имеются сообщения о нескольких других интересных объектах-кандидатах для новых видов системной терапии, включая семейство c-Jun N-концевых протеинкиназ (JNK) и другие [72, 75]. PPAR-протеины являются критическими регуляторами нормальной дифференциации адипоцитов.

PPAR-гамма является одной из трех изоформ, которая образует гетеродимерный комплекс с рецептором ретиноида X для регулирования транскрипции специфических к адипоцитам генов, участвующих в пути развития адипоцитов. Активация гамма-PPAR гамма-агонистами PPAR (троглитазоном, розиглитазоном, эфатутазоном) представляет собой привлекательную мишень, особенно в де-

дифференцированной липосаркоме, липосаркоме миксоидной и плеоморфной [76, 77].

В настоящее время отсутствуют подтвержденные, убедительные данные об эффективности таргетной терапии и терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, направленной на молекулярно-генетические нарушения липосарком.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mirilas P, Skandalakis J.E. Surgical anatomy of the retroperitoneal spaces-part I: embryogenesis and anatomy. *Am Surg*. 2009 Nov; 75(11): 1091–7.
- Федоров В.Д., Цвиркун В.В. Хирургическое лечение больных с неорганными забрюшинными опухолями. Актуальные вопросы хирургии. Сборник научных трудов к 50-летию Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. М., 214. [Fedorov V.D., Tsvirkun V.V. Surgical treatment of patients with inorganic retroperitoneal tumors. Actual issues of surgery. Collection of scientific papers on the 50th anniversary of the Institute of Surgery. A.V. Vishnevsky RAMS. Moscow, 214. (in Russian)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 236. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 236. (in Russian)].
- Barretina J, Taylor B.S., Banerji S., Ramos A.H., Lagos-Quintana M., Decarolis P.L., Shah K., Socci N.D., Weir B.A., Ho A., Chiang D.Y., Reva B., Mermel C.H., Getz G., Antipin Y., Beroukhi R., Major J.E., Hatton C., Nicoletti R., Hanna M., Sharpe T., Fennell T.J., Cibulskis K., Onofrio R.C., Saito T., Shukla N., Lau C., Nelander S., Silver S.J., Sougnez C., Viale A., Winckler W., Maki R.G., Garraway L.A., Lash A., Greulich H., Root D.E., Sellers W.R., Schwartz G.K., Antonescu C.R., Lander E.S., Varmus H.E., Ladanyi M., Sander C., Meyerson M., Singer S. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft tissue sarcoma therapy. *Nat Genet*. 2010 August; 42(8): 715–721. doi: 10.1038/ng.619.
- Liles J.S., Tzeng C.W., Short J.J., Kulesza P., Heslin M.J. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma. *Curr Probl Surg*. 2009 Jun; 46(6): 445–503. doi: 10.1067/j.cpsurg.2009.01.004.
- Dalal K.M., Kattan M.W., Antonescu C.R., Brennan M.F., Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg*. 2006 Sep; 244(3): 381–91. doi: 10.1097/01.sla.0000234795.98607.00.
- Gadgeel S.M., Harlan L.C., Zeruto C.A., Osswald M., Schwartz A.G. Patterns of care in a population-based sample of soft tissue sarcoma patients in the United States. *Cancer*. 2009 Jun 15; 115(12): 2744–54. doi: 10.1002/cncr.24307.
- Kindblom L.G., Angervall L., Svendsen P. Liposarcoma: a clinicopathologic, radio-graphic and prognostic study. *Acta Pathol Microbiol Scand (Suppl.)* 1975; 253: 1–71.
- Dei Tos A.P. Liposarcomas: diagnostic pitfalls and new insights. *Histopathology*. 2014 Jan; 64(1): 3852. doi: 10.1111/his.12311.
- Fletcher C.D., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours; Pathology and Genetics. *Tumours of Soft Tissue and Bone*. Geneva, 2013. 468 p.
- Неред С.Н., Стילиди 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. [Nered S.N., Stilidi I.S., Klimenkov A.A., Bolotsky V.I., Anurova O.A. Clinico-morphological properties and surgical treatment results in retroperitoneal liposarcomas. *Problems in Oncology*. 2012; 58(1): 94–100. (in Russian)].
- Lewis J.J., Leung D., Woodruff J.M., Brennan M.F. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 1998 Sep; 228(3): 355–65. doi: 10.1097/00000658-199809000-00008.
- Stoeckle E., Coindre J.M., Bonvalot S., Kantor G., Terrier P., Bonichon F., Nguyen Bui B.; French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer*. 2001 Jul; 92(2): 359–68. doi: 10.1002/1097-0142-2001071592-2<359::aid-cncr1331>3.0.co;2-y.
- Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю. Результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2015; 3: 51–54. [Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Volkov M.Yu. Surgical treatment outcomes of non-organic retroperitoneal tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 3: 51–54. (in Russian)].
- Matthew R. Lindberg. *Diagnostic Pathology: Soft Tissue Tumors* 2nd edition. Canada, 2015. 800 p.
- Kilpatrick S.E., Doyon J., Choong P.F., Sim F.H., Nascimento A.G. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases. *Cancer* 1996 Apr; 77 (8): 1450–8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960415)77:8<1450::AID-CNCR5>3.0.CO;2-G.
- Weiss S.W., Rao V.K. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of “dedifferentiation”. *Am J Surg Pathol* 1992 Nov; 16(11): 1051–8. doi: 10.1097/0000478-199211000-00003.
- 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 Dec; 15(12): 3550–60. doi: 10.1245/s10434-008-0163-0.
- 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 Mar; 36(3): 462–9. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182417330.
- Dei Tos A.P., Dogliani C., Piccinin S., Scioto R., Furlanetto A., Boiocchi M., Dal Cin P., Maestro R., Fletcher C.D., Tallini G. Co-ordinated expression and amplification of the MDM2, CDK4, and HMGI-C genes in atypical lipomatous tumours. *J Pathol*. 2000 Apr; 190(5): 531–6. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200004)190:5<531::AID-ATH579>3.0.CO;2-W.
- Italiano A., Bianchini L., Keslair F., Bonnafous S., Cardot-Leccia N., Coindre J.M., Dumollard J.M., Hofman P., Leroux A., Mainguene C., Peyrottes I., Ranchere-Vince D., Terrier P., Tran A., Gual P., Pedeutour F. HMGA2 is the partner of MDM2 in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas whereas CDK4 belongs to a distinct inconsistent amplicon. *Int J Cancer*. 2008 May; 122(10): 2233–41. doi: 10.1002/ijc.23380.
- 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 Oct; 31(10): 1476–89. doi: 10.1097/PAS.0b013e3180581fff.
- Tap W.D., Eilber F.C., Ginther C., Dry S.M., Reese N., Barzan-Smith K., Chen H.W., Wu H., Eilber F.R., Slamon D.J., Anderson L. Evaluation of well-differentiated/de-differentiated liposarcomas by high-resolution oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011 Feb; 50(2): 95–112. doi: 10.1002/gcc.20835.
- Louis-Brennetot C., Coindre J.M., Ferreira C., Perot G., Terrier P., Aurias A. The CDKN2A/CDKN2B/CDK4/CCND1 pathway is pivotal in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma oncogenesis: an analysis of 104 tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011 Nov; 50(11): 896–907. doi: 10.1002/gcc.20909.
- Lee S.E., Kim Y.J., Kwon M.J., Choi D.I., Lee J., Cho J., Seo S.W., Kim S.J., Shin Y.K., Choi Y.L. High level of CDK4 amplification is a poor prognostic factor in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Histol Histopathol*. 2014 Jan; 29(1): 127–38. doi: 10.14670/HH-29.127.
- Singer S., Antonescu C.R., Riedel E., Brennan M.F. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 2003 Sep; 238 (3): 358–70. doi: 10.1097/01.sla.0000086542.11899.38.
- Coindre J.M., Pedeutour F., Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch*. 2010 Feb; 456(2): 167–79. doi: 10.1007/s00428-009-0815-x.
- Aurello P., Virgilio E., Sirimarco D., Novi L., D’Angelo F., Ramacciato G. Dedifferentiated liposarcoma of the retroperitoneum with osteosarcomatous component. *Int J Surg Pathol*. 2013 Jun; 21(3): 314–5. doi: 10.1177/1066896913476749.
- Binh M.B., Guillou L., Hostein I., Château M.C., Collin F., Aurias A., Binh B.N., Stoeckle E., Coindre J.M. Dedifferentiated liposarcomas with divergent myosarcomatous differentiation developed in the internal trunk: a study of 27 cases and comparison to conventional dedifferentiated li-

- posarcomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2007 Oct; 31(10): 1557–66. doi: 10.1097/PAS.0b013e31804b4109.
30. Evans H.L., Khurana K.K., Kemp B.L., Ayala A.G. Heterologous elements in the dedifferentiated component of dedifferentiated liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1994 Nov; 18(11): 1150–7. doi:10.1097/00000478-199411000-00009.
31. Yoshida A., Ushiku T., Motoi T., Shibata T., Fukayama M., Tsuda H. Well-differentiated liposarcoma with low-grade osteosarcomatous component: an underrecognized variant. *Am J Surg Pathol*. 2010 Sep; 34(9): 1361–6. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ebce45.
32. Chibon F., Mariani O., Derré J., Malinge S., Coindre J.M., Guillou L., Lagacé R., Aurias A. A subgroup of malignant fibrous histiocytomas is associated with genetic changes similar to those of well-differentiated liposarcomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002 Nov; 139(1): 24–9. doi: 10.1016/S0165-4608(02)00614-3.
33. Coindre J.M., Hostein I., Maire G., Derré J., Guillou L., Leroux A., Ghnassia J.P., Collin F., Pedetour F., Aurias A. Inflammatory malignant fibrous histiocytomas and dedifferentiated liposarcomas: histological review, genomic profile, and MDM2 and CDK4 status favour a single entity. *J Pathol*. 2004 Jul; 203(3): 822–30. doi: 10.1002/path.1579.
34. Coindre J.M., Mariani O., Chibon F., Mairal A., De Saint Aubain Somerhausen N., Favre-Guillevin E., Bui N.B., Stoeckle E., Hostein I., Aurias A. Most malignant fibrous histiocytomas developed in the retroperitoneum are dedifferentiated liposarcomas: a review of 25 cases initially diagnosed as malignant fibrous histiocytoma. *Mod Pathol*. 2003 Mar; 16(3): 256–62. doi: 10.1097/01.MP.0000056983.78547.77.
35. Antonescu C.R., Tschernyavsky S.J., Decuseara R., Leung D.H., Woodruff J.M., Brennan M.F., Bridge J.A., Neff J.R., Goldblum J.R., Ladanyi M. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res*. 2001 Dec; 7(12): 3977–87.
36. Schwab J.H., Boland P.J., Antonescu C., Bilsky M.H., Healey J.H. Spinal metastases from myxoid liposarcoma: warrant screening with magnetic resonance imaging. *Cancer* 2007 Oct; 110 (8): 1815–22. doi: 10.1002/cncr.22992.
37. Aman P., Ron D., Mandahl N., Fioretos T., Heim S., Arheden K., Willén H., Rydholm A., Mitelman F. Rearrangement of the transcription factor gene CHOP in myxoid liposarcomas with t(12; 16)(q 13;p 11). *Genes Chromosomes Cancer*. 1992; 5 (4): 278–85.
38. Knight J.C., Renwick P.J., Cin P.D., Fletcher C.D. Translocation t(12; 16)(q 13;p 11) in myxoid liposarcoma and round cell liposarcoma: molecular and cytogenetic analysis. *Cancer Res*. 1995 Jun; 55: 24–7.
39. Ron D., Habener J.F. CHOP, a novel developmentally regulated nuclear protein that dimerizes with transcription factors C/EBP and LAP and functions as a dominant-negative inhibitor of gene transcription. *Genes Dev*. 1992 Mar; 6(3): 439–53. doi: 10.1101/gad.6.3.439.
40. Powers C.A., Mathur M., Raaka B.M., Ron D., Samuels H.H. Is a high-affinity interactor for steroid, thyroid hormone, and retinoid receptors. *Mol Endocrinol*. 1998 Jun; 12(1): 4–18. doi: 10.1210/mend.12.1.0043.
41. Kuroda M., Ishida T., Takanashi M., Satoh M., Machinami R., Watanabe T. Oncogenic transformation and inhibition of adipocytic conversion of preadipocytes by TLS/FUS-CHOP type II chimeric protein. *Am J Pathol*. 1997 Sep; 151(3): 735–44.
42. Gebhard S., Coindre J.M., Michels J.J., Terrier P., Bertrand G., Trassard M., Taylor S., Château M.C., Marqués B., Picot V., Guillou L. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol*. 2002 May; 26(5): 601–16. doi: 10.1097/00000478-200205000-00006.
43. Hornick J.L., Bosenberg M.W., Mentzel T., McMenamin M.E., Oliveira A.M., Fletcher C.D. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004 Oct; 28(10): 1257–67. doi: 10.1097/01.pas.0000135524.73447.4a.
44. Crago A.M., Singer S. Clinical and molecular approaches to well differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2011 Jul; 23(4): 373–8. doi: 10.1097/CCO.0b013e32834796e6.
45. McCormick D., Mentzel T., Beham A., Fletcher C.D. Dedifferentiated liposarcoma: clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 1994 Dec; 18(12): 1213–23. doi: 10.1097/00000478-199412000-00004.
46. Mertens F., Fletcher C.D., Dal Cin P., De Wever I., Mandahl N., Mitelman F., Rosai J., Rydholm A., Sciort R., Tallini G., Van den Berghe H., Vanni R., Willén H. Cytogenetic analysis of 46 pleomorphic soft tissue sarcomas and correlation with morphologic and clinical features: a report of the CHAMP Study Group. *Chromosomes and Morphology*. *Genes Chromosomes Cancer*. 1998 Mar; 22(1): 16–25.
47. Ghadimi M.P., Liu P., Peng T., Bolshakov S., Young E.D., Torres K.E., Colombo C., Hoffman A., Broccoli D., Hornick J.L., Lazar A.J., Pisters P., Pollock R.E., Lev D. Pleomorphic liposarcoma: clinical observations and molecular variables. *Cancer*. 2011 Dec; 117(23): 5359–69. doi: 10.1002/cncr.26195.
48. Li C., Shen Y., Ren Y., Liu W., Li M., Liang W., Liu C., Li F. Oncogene Mutation Profiling Reveals Poor Prognosis Associated with FGFR1/3 Mutation in Liposarcoma. *Hum Pathol*. 2016 Sep; 55: 143–50. doi: 10.1016/j.humpath.2016.05.006.
49. Somaiah N., Beird H.C., Barbo A., Song J., Mills Shaw K.R., Wang W.L., Eterovic K., Chen K., Lazar A., Conley A.P., Ravi V., Hwu P., Futreal A., Simon G., Meric-Bernstam F., Hong D. Targeted next generation sequencing of well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma reveals novel gene amplifications and mutations. *Oncotarget*. 2018 Apr; 9(28): 19891–99. doi: 10.18632/oncotarget.24924.
50. Movva S., Wen W., Chen W., Millis S.Z., Gatalica Z., Reddy S., von Mehren M., Van Tine B.A. Multi-platform profiling of over 2000 sarcomas: Identification of biomarkers and novel therapeutic targets. *Oncotarget*. 2015 May 20; 6(14): 12234–47. doi: 10.18632/oncotarget.3498.
51. Kim J.R., Moon Y.J., Kwon K.S., Bae J.S., Wagle S., Kim K.M., Park H.S., Lee H., Moon W.S., Chung M.J., Kang M.J., Jang K.Y. Tumor Infiltrating PD1-Positive Lymphocytes and the Expression of PD-L1 Predict Poor Prognosis of Soft Tissue Sarcomas. *PLoS One*. 2013 Dec; 8(12): e82870. doi: 10.1371/journal.pone.0082870.
52. Park H.K., Kim M., Sung M., Lee S.E., Kim Y.J., Choi Y.L. Status of programmed death-ligand 1 expression in sarcomas. *J Transl Med*. 2018 Nov; 16(1): 303. doi: 10.1186/s12967-018-1658-5.
53. Феденко А.А., Бохан А.Ю., Горбунова В.А., Махсон А.Н., Тепляков В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей. Рекомендации Восточно-европейской группы по изучению сарком. Злокачественные опухоли. 2018; 8(3)s2: 240–49. [Fedenko A.A., Bokhan A.Yu., Gorbunova V.A., Makhson A.N., Teplyakov V.V. Practical recommendations for the treatment of soft tissue sarcomas. Recommendations of the East European Sarcoma Study Group. *Malignant tumors*. 2018; 8(3) s2: 240–49. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-240-249.
54. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Suppl. 7): vii92–99, 2012. doi: 10.1093/annonc/mds253.
55. Thomas J.M. Retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. 2007 Sep; 94(9): 1057–8. doi: 10.1002/bjs.5967.
56. Hughes T.M., Spillane A.J. Imaging of soft tissue tumours. *Br J Surg*. 2000 Mar; 87(3): 259–60. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01412.x.
57. Engström K., Bergh P., Gustafson P., Hultborn R., Johansson H., Löfvenberg R., Zaikova O., Trovik C., Wahlström O., Bauer H.C. Liposarcoma: outcome based on the Scandinavian Sarcoma Group register. *Cancer*. 2008 Oct 1; 113(7): 1649–56. doi: 10.1002/cncr.23784.
58. Gronchi A., Pollock R.E. Quality of local treatment or biology of the trunk: which are the trump cards for loco-regional control of retroperitoneal sarcoma? *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul; 20(7): 2111–3. doi: 10.1245/s10434-013-2971-0.
59. 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 Jan 1; 27(1): 31–7. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0802.
60. Eilber F.C., Eilber F.R., Eckardt J., Rosen G., Riedel E., Maki R.G., Brennan M.F., Singer S. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg*. 2004 Oct; 240(4): 686–95. doi: 10.1097/01.sla.0000141710.74073.0d.
61. Gronchi A., Lo Vullo S., Fiore M., Mussi C., Stacchiotti S., Collini P., Lozza L., Pennacchioli E., Mariani L., Casali P.G. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol*. 2009 Jan; 27(1): 24–30. doi: 10.1200/JCO.2008.17.8871.
62. Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F., Tozer R., Figueredo A., Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008 Aug 1; 113(3): 573–81. doi: 10.1002/cncr.23592.
63. Woll P.J., Reichardt P., Le Cesne A., Bonvalot S., Azzarelli A., Hoekstra H.J., Leahy M., Van Coevorden F., Verweij J., Hogendoorn P.C., Quali M., Marreaud S., Bramwell V.H., Hohenberger P.; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the NCIC Clinical Trials Group Sarcoma Disease Site Committee. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Oct; 13(10): 1045–54. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70346-7.
64. Beane J.D., Yang J.C., White D., Steinberg S.M., Rosenberg S.A., Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug; 21(8): 2484–9. doi: 10.1245/s10434-014-3732-4.
65. Harrison L.B., Franzese F., Gaynor J.J., Brennan M.F. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Sep 30; 27(2): 259–65. doi: 10.1016/0360-3016(93)90236.

66. Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R., Sindelar W.F., Danforth D.N., Topalian S.L., DeLaney T., Glatstein E., Steinberg S.M., Merino M.J., Rosenberg S.A. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998 Jan; 16(1): 197–203. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.197.
67. Mohindra P., Neuman H.B., Kozak K.R. The role of radiation in retroperitoneal sarcomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2013 Sep; 14(3): 425–41. doi: 10.1007/s11864-013-0236-6.
68. Krikelis D., Judson I. Role of chemotherapy in the management of soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Feb; 10(2): 249–60. doi: 10.1586/era.09.176.
69. Constantinidou A., Pollack S., Loggers E., Rodler E., Jones R.L. The evolution of systemic therapy in sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013 Feb; 13(2): 211–23. doi: 10.1586/era.12.161.
70. Jones R.L., Fisher C., Al-Muderis O., Judson I.R. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2005 Dec; 41(18): 2853–60. doi: 10.1016/j.ejca.2005.07.023.
71. Schöffski P., Chawla S., Maki R.G., Italiano A., Gelderblom H., Choy E., Grignani G., Camargo V., Bauer S., Rha S.Y., Blay J.Y., Hohenberger P., D'Adamo D., Guo M., Chmielowski B., Le Cesne A., Demetri G.D., Patel S.R. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Apr 16; 387(10028): 1629–37. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01283-0.
72. Hoffman A., Lazar A.J., Pollock R.E., Lev D. New frontiers in the treatment of liposarcoma, a therapeutically resistant malignant cohort. *Drug Resist Updat.* 2011 Feb; 14(1): 52–66. doi: 10.1016/j.drug.2010.11.001.
73. Constantinidou A., Pollack S.M., Jones R.L. MDM2 inhibition in liposarcoma: a step in the right direction. *Lancet Oncol.* 2012 Nov; 13(11): 1070–1. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70457-6.
74. Dickson M.A., Tap W.D., Keohan M.L., D'Angelo S.P., Gounder M.M., Antonescu C.R., Landa J., Qin L.X., Rathbone D.D., Condy M.M., Us- toyev Y., Crago A.M., Singer S., Schwartz G.K. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 1; 31(16): 2024–8. doi: 10.1200/JCO.2012.46.5476.
75. Ray-Coquard I., Blay J.Y., Italiano A., Le Cesne A., Penel N., Zhi J., Heil F., Rueger R., Graves B., Ding M., Geho D., Middleton S.A., Vassilev L.T., Nichols G.L., Bui B.N. Effect of the MDM2 antagonist RG7112 on the P53 pathway in patients with MDM2-amplified, well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma: an exploratory proof-of-mechanism study. *Lancet Oncol* (2012) 13(11): 1133–40. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70474-6.
76. Conyers R., Young S., Thomas D.M. Liposarcoma: molecular genetics and therapeutics. *Sarcoma.* 2011; 2011: 483154. doi: 10.1155/2011/483154.
77. Park K.W., Halperin D.S., Tontonoz P. Before they were fat: adipocyte progenitors. *Cell Metab.* 2008 Dec; 8(6): 454–7. doi: 10.1016/j.cmet.2008.11.001.

Поступила/Received 21.03.19
Принята в печать/Accepted 28.06.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волков Александр Юрьевич, аспирант хирургического отделения № 6 (абдоминальной онкологии) торако-абдоминального отдела, НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: 79164577128@yandex.ru.

Неред Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 6 (абдоминальной онкологии) торако-абдоминального отдела, НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: nered@mail.ru. SPIN-код: 4588-3230. AuthorID (РИНЦ): 394472.

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия); заведующая лабораторией клинической онкогенетики отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: clingen@mail.ru SPIN-код: 9589-9057 AuthorID (РИНЦ): 140311.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander Yu. Volkov, MD, Postgraduate, Surgical Department № 6 (abdominal oncology) of Thoracoabdominal Department, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia). E-mail: 79164577128@yandex.ru.

Sergei N. Nered, MD, DSc, Leading researcher of the Surgical Department № 6 (abdominal oncology) of Thoracoabdominal Department, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia). E-mail: nered@mail.ru.

Lyudmila N. Lyubchenko, MD, DSc, Associate Professor of the Oncology, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Laboratory of Clinical Oncogenetics of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology of the Health Ministry of Russia (Moscow, Russia). E-mail: clingen@mail.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.