

## Забрюшинные дедифференцированные липосаркомы: полуколичественная оценка дедифференцированного компонента и прогноз

© А.Ю. ВОЛКОВ<sup>1</sup>, Н.А. КОЗЛОВ<sup>1</sup>, С.Н. НЕРЕД<sup>1</sup>, И.С. СТИЛИДИ<sup>1</sup>, А.М. СТРОГАНОВА<sup>1</sup>, П.П. АРХИРИ<sup>1</sup>,  
Е.Ю. АНТОНОВА<sup>1</sup>, С.А. ПРИВЕЗЕНЦЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** — оценка влияния степени злокачественности и доли дедифференцированного компонента в забрюшинных дедифференцированных липосаркомах (ДДЛПС) на течение и прогноз заболевания.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены 74 пациента с первичными забрюшинными ДДЛПС, которым было произведено радикальное хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Выполнены пересмотр и реклассификация гистологических препаратов операционного материала всех случаев ДДЛПС. В зависимости от степени злокачественности и доли дедифференцированного компонента в опухоли больные были разделены на группы сравнения, включенные в межгрупповой анализ общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости. Также проанализирована взаимосвязь величины доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС и частоты инвазии прилежащих органов.

**Результаты.** В группе больных с долей дедифференцированного компонента более 15% ОВ была достоверно хуже, чем в группе пациентов с долей такового менее 15% ( $p=0,0001$ ; log-rank test). Медиана ОВ в группе ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента менее 15% составила 91 мес (95% ДИ 82—100), в группе ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15% — 29 мес (95% ДИ 17—41). Показатели пятилетней общей выживаемости в группах с долей дедифференцированного компонента менее 15% и более 15% составили 69 и 2% соответственно. БРВ больных была достоверно ниже в группе с долей дедифференцированного компонента более 15%, чем в группе с долей такового менее 15% ( $p=0,0001$ ; log-rank test). Медиана БРВ в группе с долей дедифференцированного компонента менее 15% составила 25 мес (95% ДИ 23—27), в группе ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15% — 13 мес (95% ДИ 8—18). Показатели двухлетней БРВ в группах с долей дедифференцированного компонента менее 15% и более 15% равнялись 50 и 9% соответственно. Морфологически подтвержденное врастание в прилежащие органы ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента менее 15% было отмечено в 32% случаев, ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15% — в 63% случаев. Не обнаружено достоверно значимых различий в ОВ и БРВ больных ДДЛПС в зависимости от степени злокачественности опухоли ( $p=0,069$ ;  $p=0,102$ ).

**Заключение.** Настоящее исследование свидетельствует о более агрессивном течении ДДЛПС при нарастании доли дедифференцированного компонента в опухоли. Учитывая гистологическую вариабельность дедифференцированного компонента, продемонстрированную в исследовании и научной литературе, а также отсутствие влияния степени злокачественности на прогноз, полагаем, что полуколичественная оценка доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС способна служить простым и эффективным морфологическим маркером течения заболевания и прогноза при забрюшинных ДДЛПС.

**Ключевые слова:** дедифференцированный компонент, липосаркома, дедифференцированная липосаркома, неорганные забрюшинные опухоли, прогноз, дедифференцированный.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Волков А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-4412-2256>; e-mail: 79164577128@yandex.ru

Козлов Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Неред С.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Стилиди И.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Строганова А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Архири П.П. — <https://orcid.org/0000-0002-6791-2923>

Антонова Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>

Привезенцев С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4633-0024>

**Автор, ответственный за переписку:** Волков А.Ю. — e-mail: 79164577128@yandex.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

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 дедифференцированные липосаркомы: полуколичественная оценка дедифференцированного компонента и прогноз.

*Архив патологии.* 2020;82(5):25–32. <https://doi.org/10.17116/patol20208205125>

## Retroperitoneal dedifferentiated liposarcomas: semi-quantitative assessment of the dedifferentiated component and prognosis

© A.Yu. VOLKOV<sup>1</sup>, N.A. KOZLOV<sup>1</sup>, S.N. NERED<sup>1</sup>, I.S. STILIDI<sup>1</sup>, A.M. STROGANOVA<sup>1</sup>, P.P. ARKHIRI<sup>1</sup>, E.Yu. ANTONOVA<sup>1</sup>, S.A. PRIVEZENTSEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the impact of malignancy grade and the proportion of the dedifferentiated component (DC) in retroperitoneal dedifferentiated liposarcomas (DDLs) on the course and prognosis of the disease.

**Material and methods.** The retrospective study enrolled 74 patients with primary retroperitoneal DDLs who underwent radical surgical treatment in the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Histological surgery specimens from all cases of DDLs were reexamined and reclassified. According to malignancy grades and the proportion of the dedifferentiated component in the tumor, the patients were divided into the comparison groups included in the intergroup analysis of overall and relapse-free survival (OS and RFS) rates. The authors also analyzed the relationship between the proportion of the dedifferentiated component in DDLs and the frequency of adjacent organ invasion.

**Results.** Patients with a more than 15% dedifferentiated component had significantly lower OS rates than those with a less than 15% one ( $p=0.0001$ ; log-rank test). The median OS in the DDLs group with a less than 15% dedifferentiated component was 91 months (95% CI, 82–100); that in the DDLs group with a more than 15% dedifferentiated component was 29 months (95% CI 17–41). The 5-year overall survival rates in the groups with less than 15% and more than 15% dedifferentiated components were 69% and 2%, respectively. The group with a more than 15% dedifferentiated component had significantly lower RFS rates than that with a less than 15% one ( $p=0.0001$ ; log-rank test). In the DDLs groups with less than 15% and more than 15% dedifferentiated components, the median RFS rates were 25 months (95% CI 23–27) and 13 months (95% CI 8–18), respectively. In these groups, the 2-year RFS rates were equal to 50% and 9%, respectively. In the DDLs groups with less than 15% and more than 15% dedifferentiated components, pathologically confirmed invasion into the adjacent organs was observed in 32% and 63% of cases, respectively. There were no statistically significant differences in the OS and RFS of patients with DDLs according to tumor grade ( $p=0.069$ ;  $p=0.102$ ).

**Conclusion.** This investigation suggests that DDLs have a more aggressive course with an increasing proportion of the dedifferentiated component in the tumor. Considering the histological variability in the dedifferentiated component, which is demonstrated in the research and scientific literature, as well as lack of a prognostic impact of histological grade, the authors believe that semi-quantitative assessment of the proportion of the dedifferentiated component in DDLs is able to serve as a simple and efficient morphological marker for the course of the disease and prognosis in retroperitoneal DDLs.

**Keywords:** dedifferentiated component, liposarcoma, dedifferentiated liposarcoma, non-organ retroperitoneal tumors, prognosis, dedifferentiated.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Volkov A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-4412-2256>; e-mail: 79164577128@yandex.ru

Kozlov N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Nered S.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Stilidi I.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Stroganova A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Arkhiri P.P. — <https://orcid.org/0000-0002-6791-2923>

Antonova E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>

Privezentsev S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4633-0024>

**Corresponding author:** Volkov A.Yu. — e-mail: 79164577128@yandex.ru

### TO CITE THIS ARTICLE:

Volkov AYu, Kozlov NA, Nered SN, Stilidi IS, Stroganova AM, Arkhiri PP, Antonova EYu, Privezentsev SA. Retroperitoneal dedifferentiated liposarcomas: semi-quantitative assessment of the dedifferentiated component and prognosis. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(5):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/ptol20208205125>

Наиболее часто встречающейся забрюшинной мезенхимальной опухолью является липосаркома, доля которой составляет более 50% от общего числа сарком [1]. Липосаркомы подразделяются на 4 основных гистологических типа: высокодифференцированная, дедифференцированная, миксоидная, плеоморфная, каждый из которых имеет особенности клинического течения и разный прогноз [2].

Частота встречаемости дедифференцированной липосаркомы (ДДЛПС) в забрюшинном пространстве значительно превышает иные локализации (соотношение 5:1) [2]. Более чем в 90% случаев ДДЛПС диагностируется *de novo*,

тогда как оставшаяся их часть возникает при рецидивах высокодифференцированной липосаркомы (ВДЛПС) [2–4]. Сравнительные морфологические и молекулярно-генетические исследования показывают, что ВДЛПС и ДДЛПС являются разными проявлениями единого заболевания. Так, ВДЛПС и ДДЛПС характеризуются хромосомными аберрациями, содержащими амплифицированные сегменты на участке 12q13–15 с гиперэкспрессированными онкогенами *MDM2* и *CDK4* [2–5]. Кроме того, в большинстве узлов ДДЛПС можно обнаружить компонент ВДЛПС. Независимо от анатомической локализации, ДДЛПС отличается

от ВДЛПС более агрессивным течением, а также наличием метастатического потенциала. Отдаленные метастазы наблюдаются в 15—20% случаев ДДЛПС, местные рецидивы — в 40% случаев [2].

Макро- и микроскопически ДДЛПС способны демонстрировать заметную неоднородность. Так, в опухоли присутствуют различные зоны дифференцировки клеток от высоко- до недифференцированных, находящиеся в переменном соотношении между собой [2, 6—13]. В 5—10% случаев дедифференцированный компонент включает миогенные, костные и хрящевые элементы [2, 13—16]. Кроме того, описаны редкие случаи очаговой ангиосаркоматозной дифференцировки в ДДЛПС [17].

Несмотря на широкий спектр гистологических особенностей ДДЛПС, ни одна из них не ассоциирована с течением и прогнозом заболевания и, как следствие, ДДЛПС не подразделены на гистологические подтипы [2].

При наличии в пределах одной опухоли сразу нескольких гистологических вариантов строения дедифференцированного компонента оценка связи каждого из них с прогнозом заболевания крайне затруднена. Тем не менее изучение влияния степени злокачественности и доли дедифференцированного компонента в опухоли на прогноз представляет особый интерес.

В настоящем ретроспективном исследовании проведена гистологическая оценка доли дедифференцированного компонента в забрюшинных ДДЛПС, изучено его влияние на отдаленные результаты хирургического лечения больных (общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость), а также зависимость частоты висцеральной инвазии от доли дедифференцированного компонента опухоли.

## Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 74 пациента с первичными забрюшинными неорганными ДДЛПС, 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 включены не были. У всех больных на момент постановки диагноза отсутствовали отдаленные метастазы (M0).

В исследовании использованы архивные гистологические препараты операционного материала, изготовленные стандартным методом и окрашенные гематоксилином и эозином. Вырезку сарком проводили согласно рекомендациям экспертов College of American Pathologists (CAP) [18]. Выполнены пересмотр и реклассификация гистологических препаратов операционного материала всех случаев ДДЛПС в соответствии с критериями ВОЗ [2]. В частности, дедифференцированный компонент ДДЛПС определяли как нелипогенные клеточные участки липосаркомы, независимо от гистоархитектоники опухоли, клеточного и ядерного полиморфизма, а также митотической активности. Сравнительно редкие гистологические варианты строения ДДЛПС представлены на **рис. 1**. В 5 диагностически спорных случаях с помощью флуоресцентной гибридизация *in situ* (FISH) была проведена оценка амплификации гена *MDM2* — во всех случаях обнаружена характерная для ДДЛПС генетическая aberrация.

Для каждой опухоли определена гистологическая степень злокачественности в соответствии с критериями FNCLCC/ВОЗ [2].

Оценку доли дедифференцированного компонента ДДЛПС проводили путем световой микроскопии: для каждого клинического случая во всех срезах опухолевой ткани определен процентный состав дедифференцированного компонента с округлением в ближайшую сторону с 5% шагом (например, 0, 5, 10% и т.д.). Полученные значения доли (в %) были суммированы, а сумма разделена на число исследованных срезов в каждом случае. Итоговый показатель доли (в %) дедифференцированного компонента опухоли выражен как среднее арифметическое и округлено в ближайшую сторону с 5% шагом.

Определение частоты врастания ДДЛПС в прилежащие органы было основано на результатах пересмотра гистологических препаратов операционного материала.

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

Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics v.23. Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Каплана—Мейера. Достоверность различий между группами определяли по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию.

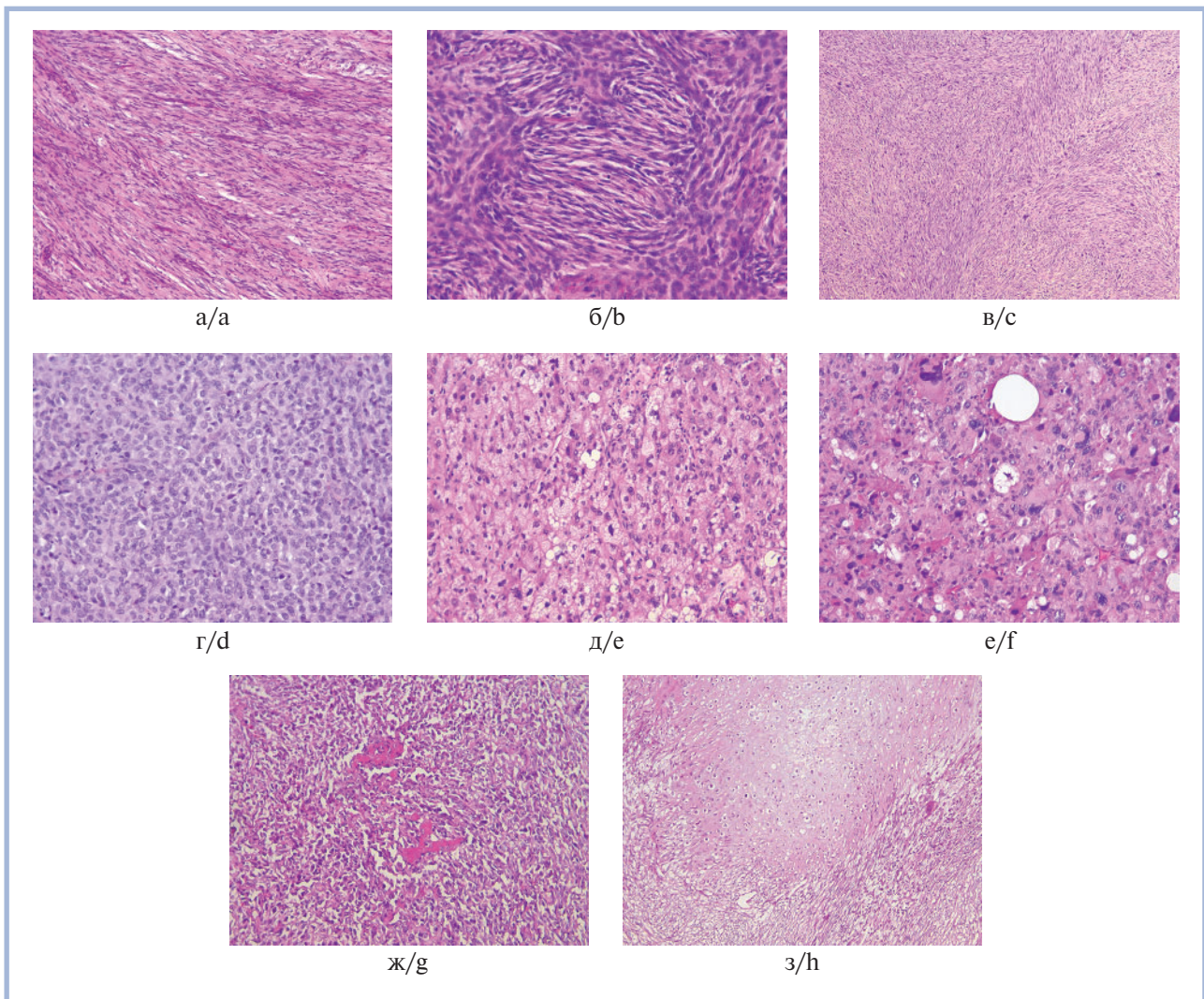
## Результаты

Возраст пациентов варьировал от 24 до 80 лет: 14 (19%) человек до 40 лет, 42 (57%) человека от 41 года до 60 лет, 18 (24%) человек старше 61 года. Количество женщин превышало число мужчин: 44 (59%) против 30 (41%). Размер опухоли в наибольшем измерении варьировал от 15 до 60 см, медиана — 28 см. В соответствии с TNM-классификацией по T-статусу все случаи были распределены следующим образом: T1- и T2-случаи отсутствовали, T3 выявлен в 2 (3%) случаях, T4 — в 72 (97%) случаях. Метастатическое поражение лимфатических узлов не установлено ни в одном случае (статус N0 в 100% случаев). Таким образом, все случаи были отнесены к IIВ стадии.

Митотический индекс ДДЛПС составил 5 — 58 фигур митозов в 10 репрезентативных полях зрения (РПЗ), медиана — 8/10 РПЗ. Очаги некроза в ДДЛПС выявлены в 42 (57%) случаях, они занимали площадь от 5 до 55% опухоли, медиана составила 15%. Лишь в одном случае ДДЛПС площадь очагов некроза достигала 55%. В 49 (66%) случаях ДДЛПС соответствовали grade 2 (FNCLCC), в 25 (34%) случаях — grade 3 (FNCLCC).

Микроскопически дедифференцированный компонент ДДЛПС был представлен следующими вариантами строения: веретенноклеточная саркома без дополнительного уточнения (БДУ), в том числе с костной метаплазией, — 23 (31%) случая; миксофибросаркома различной степени злокачественности, в том числе с костной метаплазией, — 22 (29,4%) случая; недифференцированная плеоморфная саркома, в том числе с гомологичной липобластной дифференцировкой, — 18 (24,3%) случаев; фибросаркома — 4 (5,3%) случая; по типу «нейрогенной опухоли» — 3 (4%) случая; синовиальная саркома — 1 (1,4%) случая; круглоклеточная саркома БДУ — 1 (1,4%) случая; остеосаркома — 1 (1,4%) случая; хондросаркома — 1 (1,4%) случая. В подавляющем большинстве случаев в пределах одного опухолевого узла встречались участки, соответствующие более чем одному варианту строения. Доля дедифференцированного компонента ДДЛПС составила от 5 до 85%, медиана — 30%.

Для оценки влияния степени злокачественности ДДЛПС на прогноз больные были разделены на две груп-



**Рис. 1.** Сравнительно редкие гистологические варианты строения дедифференцированной липосаркомы.

а — участок опухоли пучкового строения со слабой ядерной атипией веретеновидных клеток, гистологически сходный с фиброматозом десмоидного типа,  $\times 100$ ; б — множественные лучистые (storiform) структуры из веретеновидных клеток с умеренной атипией, гистологически сходные с нейрогенными опухолями,  $\times 200$ ; в — ДДЛПС формирует длинные перпендикулярные пучки по типу фибросаркомы,  $\times 40$ ; г — солидные зоны из примитивных округлых клеток ДДЛПС, напоминающих круглоклеточные саркомы,  $\times 200$ ; д — участок ДДЛПС, представленный клетками со слабой атипией и обильной вакуолизированной цитоплазмой, напоминающими гиберному,  $\times 200$ ; е — гомологичная липобластная дифференцировка в ДДЛПС по типу плеоморфной липосаркомы,  $\times 200$ ; ж — гетерологичная остеосаркоматозная дифференцировка,  $\times 200$ ; з — очаг гетерологичной хондросаркоматозной дифференцировки,  $\times 100$ . Окраска гематоксилином и эозином.

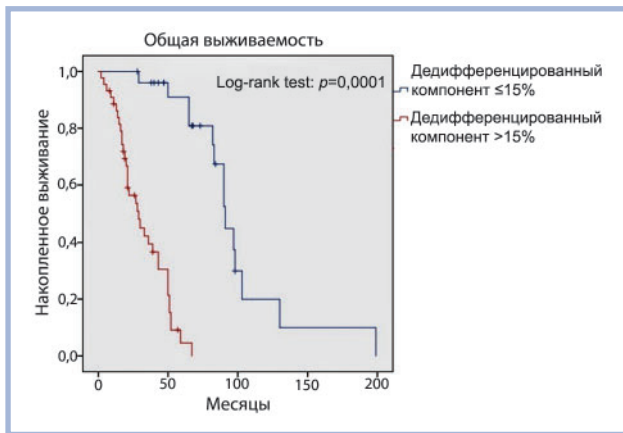
**Fig. 1.** Relatively rare histological variants of the structure of dedifferentiated liposarcoma.

а — the tumor section of the bundle structure with mild nuclear atypia of fusiform cells, which is histologically similar to desmoid-type fibromatosis,  $\times 100$ ; б — the multiple radiant (storiform) structures from fusiform cells with moderate atypia, which were histologically similar to neurogenic tumors,  $\times 200$ ; в — DDLS forms long perpendicular bundles like fibrosarcoma,  $\times 40$ ; г — solid zones from the primitive rounded DDLS cells resembling round-cell sarcomas,  $\times 200$ ; д — the DDLS site represented by the cells with mild atypia and abundant vacuolated cytoplasm, which resemble hibernoma,  $\times 200$ ; е — the DDLS site represented by the cells with mild atypia and abundant vacuolated cytoplasm, which resemble hibernoma,  $\times 200$ ; ж — heterologous osteosarcomatous differentiation,  $\times 200$ ; з — a focus of heterologous chondrosarcomatous differentiation,  $\times 100$ . H&E staining.

пы сравнения. В 1-ю группу вошли 49 (66%) пациентов с ДДЛПС, G2, во 2-ю группу — 25 (34%) пациентов с ДДЛПС, G3. С учетом групповой принадлежности выполнен анализ ОВ и БРВ, по данным которого статистически значимой разницы между группами пациентов не выявлено ( $p=0,069$ ;  $p=0,102$ ).

При определении влияния доли дедифференцированного компонента в опухоли на отдаленные результаты были выделены также две группы сравнения. В 1-ю группу вошли

28 (38%) пациентов с ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента в опухоли 15% и менее. 2-я группа включала 46 (62%) пациентов с долей дедифференцированного компонента более 15%. Возрастной состав, выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA, а также размеры опухоли в сравниваемых группах не различались. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рис. 2, 3. ОВ достоверно хуже в группе боль-



**Рис. 2.** ОВ пациентов в двух группах сравнения в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Каплана—Мейера).

**Fig. 2.** OS of patients in two comparison groups according to the proportion of the dedifferentiated component in DDLS (Kaplan-Meier method).

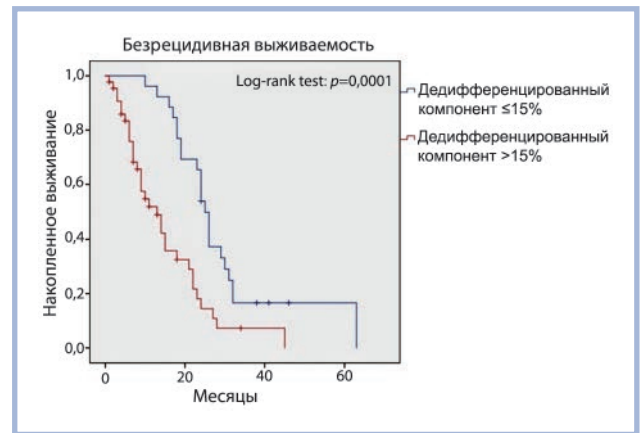
ных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15%, чем в группе пациентов с долей такового 15% и менее ( $p=0,0001$ ; log-rank test). Медиана ОВ в сравниваемых группах составила 91 мес (95% ДИ 82—100) и 29 мес (95% ДИ 17—41), показатель общей 5-летней выживаемости — 69 и 2% соответственно.

БРВ больных также достоверно меньше в группе ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15%, чем в группе с долей такового 15% и менее ( $p=0,0001$ ; log-rank test). Медиана БРВ в сравниваемых группах была 25 мес (95% ДИ 23—27) и 13 мес (95% ДИ 8—18), показатели двухлетней БРВ — 50 и 9% соответственно.

Частота встречаемости ДДЛПС, G2 и ДДЛПС, G3 составила 72 и 28% в группе с долей дедифференцированного компонента 15% и менее, 64 и 36% в группе больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15%. Достоверных различий в частоте встречаемости G2 и G3 ДДЛПС между двумя группами не выявлено ( $p=0,618$ ).

Вторым этапом проведен анализ зависимости отдаленных результатов лечения от доли дедифференцированного компонента в опухоли в четырех группах сравнения с целью подтверждения нашей гипотезы, основанной на предположении, что при увеличении доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС сокращается ОВ и БРВ.

В 1-ю группу вошли 10 (14%) больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента в опухоли до 5% включительно, во 2-ю группу — 24 (32%) пациента с долей такового от более 5 до 20% включительно. В 3-й группе были 17 (23%) больных с долей дедифференцированного компонента от более 20 до 50% включительно. В 4-ю группу вошли 23 (31%) пациента с долей дедифференцированного компонента более 50%. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рис. 4, 5. Наибольшая ОВ достигнута в группе пациентов с опухолями, доля дедифференцированного компонента в которых до 5%, в то время как самая короткая ОВ отмечена в группе больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 50% ( $p=0,0001$ ; log-rank test). Медиана ОВ в 1-й группе составила 103 мес (95% ДИ 92—114), во 2-й



**Рис. 3.** БРВ пациентов в двух группах сравнения в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Каплана—Мейера).

**Fig. 3.** RFS of patients in two comparison groups according to the proportion of the dedifferentiated component in DDLS (Kaplan-Meier method).

группе — 82 мес (95% ДИ 55—109), в 3-й группе — 33 мес (95% ДИ 10—55), в 4-й группе — 21 мес (95% ДИ 18—24). Показатели общей пятилетней выживаемости в 1, 2, 3 и 4-й группах были 67, 52, 6 и 0% соответственно.

Также наибольшая БРВ отмечена при доле дедифференцированного компонента до 5% включительно, в то время как самая короткая БРВ наблюдалась у больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 50% ( $p=0,0001$ ; log-rank test). Статистически значимая разница достигнута между 1-й и 2-й группами ( $p=0,046$ ; log-rank test); 1-й и 3-й группами ( $p=0,001$ ; log-rank test); 2-й и 3-й группами ( $p=0,0001$ ; log-rank test); 2-й и 4-й группами ( $p=0,0001$ ; log-rank test). Между 3-й и 4-й группами статистически значимая разница не достигнута ( $p=0,088$ ; log-rank test). Медиана БРВ в 1-й группе составила 31 мес (95% ДИ 25—37), во 2-й группе — 26 мес (95% ДИ 24—28), в 3-й группе — 14 мес (95% ДИ 6—22), в 4-й группе — 9 мес (95% ДИ 5—13). Показатели двухлетней БРВ в 1, 2, 3 и 4-й группах были 67, 48, 0 и 0% соответственно.

Частота встречаемости ДДЛПС, G2 и ДДЛПС, G3 в группах сравнения составила 75 и 25% для 1-й группы, 65 и 35% для 2-й группы, 63 и 37% для 3-й группы, 70 и 30% для 4-й группы. Достоверных различий в частоте встречаемости G2 и G3 ДДЛПС между группами не выявлено ( $p=0,690—1,000$ ).

Для изучения зависимости частоты висцеральной инвазии прилежащих органов от доли дедифференцированного компонента липосаркомы больные были поделены на две группы сравнения в зависимости от доли (в %) дедифференцированного компонента. В 1-ю группу вошли 28 (38%) больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента 15% и менее. Во 2-ю группу включены 46 (62%) пациентов с долей дедифференцированного компонента более 15%. Частота гистологически подтвержденного врастания опухоли в прилежащие органы в сравниваемых группах была 32% и 63% соответственно.

Затем был проведен анализ частоты врастания в прилежащие органы в зависимости от доли дедифференцированного компонента опухоли в четырех группах больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонен-

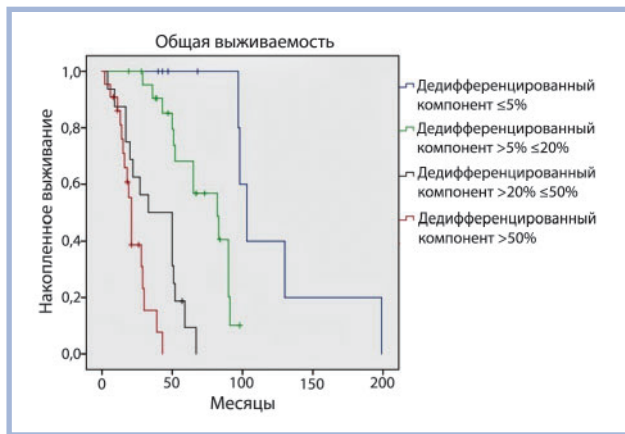


Рис. 4. ОВ пациентов в четырех группах сравнения в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Каплана—Мейера).

Fig. 4. OS of patients in four comparison groups according to the proportion of the differentiated component in DDLS (Kaplan—Meier method).

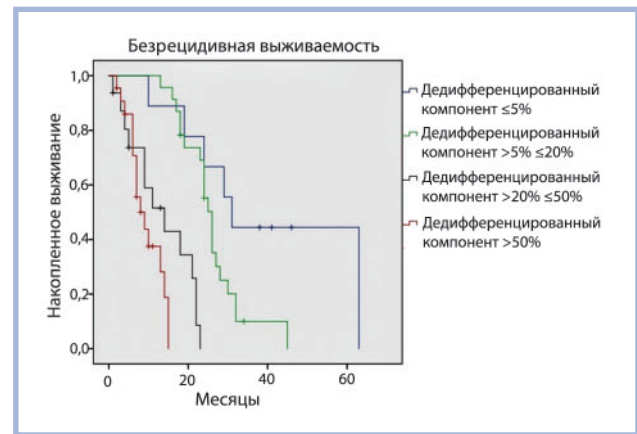


Рис. 5. БРВ пациентов в четырех группах сравнения в зависимости от доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС (метод Каплана—Мейера).

Fig. 5. RFS of patients in four comparison groups according to the proportion of the differentiated component in DDLS (Kaplan—Meier method).

та: <5%; от >5% до <20%; от >20% до <50%; >50% (рис. 6). Частота гистологически подтвержденного вставания опухоли в прилежащие органы в сравниваемых группах была 20, 33, 59 и 78% соответственно.

## Обсуждение

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ влияния ряда морфологических параметров ДДЛПС на инвазивный потенциал опухоли и выживаемость больных.

Результаты работы продемонстрировали отсутствие достоверно значимой разницы ОВ и БРВ в зависимости от степени злокачественности ДДЛПС. Этот факт согласуется с TNM-классификацией 8-го издания при стадировании брюшинных сарком, объединяющей саркомы G2 и G3 в единую группу опухолей высокой степени злокачественности [19].

Обращая внимание на морфологическое разнообразие ДДЛПС, необходимо отметить, что спектр описываемых вариантов гистологического строения дедифференцированного компонента липосаркомы на протяжении более чем 25-летнего периода [3, 6, 9, 12—14] претерпел некоторую эволюцию, не в последнюю очередь связанную с активным использованием молекулярно-генетических методов исследования [4, 5, 8, 15, 20].

Обнаружена зависимость течения и прогноза заболевания от доли дедифференцированного компонента в опухоли. ОВ и БРВ у пациентов с долей дедифференцированного компонента 15% и менее достоверно выше, чем у больных ДДЛПС с долей дедифференцированного компонента более 15% ( $p=0,0001$ ). При подразделении пациентов по доле дедифференцированного компонента в опухоли на 4 группы сравнения (<5%; от >5% до <20%; от >20% до <50%; >50%) также обнаружено наличие статистически значимой связи между увеличением доли дедифференцированного компонента и снижением ОВ и БРВ.

Кроме того, продемонстрирована прямая зависимость между увеличением доли дедифференцированного компонента и увеличением частоты вставания ДДЛПС в при-



Рис. 6. Зависимость частоты вставания ДДЛПС в органы от доли дедифференцированного компонента (метод Каплана—Мейера).

Fig. 6. Relationship between the frequency of visceral invasion in DDLS and the proportion of the differentiated component in DDLS (Kaplan—Meier method).

лежащие органы. Так, при доле дедифференцированного компонента в опухоли до 5% частота органной инвазии выявляется в 20% случаев, в то время как при доле дедифференцированного компонента 50% и выше — в 78% случаев.

Полученные результаты проанализированы с учетом опыта зарубежных исследователей. Работы, посвященные брюшинным липосаркомам, немногочисленны и зачастую противоречивы. D. McCormick и соавт. [10] в своем клинко-морфологическом анализе 32 наблюдений ДДЛПС, включающих 15 случаев брюшинных опухолей, лишь кратко уделяют внимание доле дедифференцированного компонента, отмечая, что она, по всей видимости, не связана с прогнозом заболевания. В исследовании W. Hengicks и соавт. [14] с использованием полуколичественной оценки доли дедифференцированного компонента в опухоли у 155 пациентов показано отсутствие раз-

личий в отдаленных результатах у больных с долей дедифференцированного компонента 25% и менее по сравнению с пациентами, у которых таковая составляла более 25%. Причинами этого, возможно, стали неоднородность сравниваемых групп из-за различной локализации ДДЛПС (забрюшинное пространство, мягкие ткани туловища и конечностей, семенной канатик) и особенности методики оценки доли дедифференцированного компонента. Сходным образом F. Elgar и J. Goldblum [21], анализируя долю высокодифференцированного и дедифференцированного компонентов низкой и высокой степени злокачественности в забрюшинных липосаркомах, также не обнаружили связи с прогнозом. При этом одной из наиболее слабых сторон этого исследования является крайне малая выборка (20 случаев). Немаловажно отметить, что после публикации вышеупомянутых исследований гистологическую классификацию опухолей мягких тканей пересматривали 2 раза (ВОЗ 2002 г., ВОЗ 2013 г.), причем с внесением значимых поправок, требующих реклассификации опухолей, в том числе ДДЛПС.

Е. Fabre-Guillevin и соавт. [22], проводя сравнительный анализ выживаемости 86 больных забрюшинными липосаркомами, использовали 20% пороговое значение доли дедифференцированного компонента для стратификации группы ДДЛПС. Авторы не обнаружили достоверных различий в пятилетней общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от доли дедифференцированного компонента (до 20%, более 20%). Тем не менее С. Mussi и соавт. [23], изучавшие влияние дедифференцировки в забрюшинных ДДЛПС у 57 больных, показали, что бессобытийная выживаемость была достоверно хуже в группе больных с долей дедифференцированного компонента в опухоли 50% и более, чем в группе с долей дедифференцированного компонента менее 50% ( $p=0,024$ ).

Таким образом, проведенные за последние 25 лет работы различаются как объемом выборок и анатомической локализацией ДДЛПС, так и методиками оценки доли дедифференцированного компонента, что значительно затрудняет сравнение результатов.

## Заключение

Настоящее исследование свидетельствует о более агрессивном течении ДДЛПС с уменьшением ОВ и БРВ при нарастании доли дедифференцированного компонента в опухоли. Учитывая гистологическую вариабельность дедифференцированного компонента, продемонстрированную в нашем исследовании и научной литературе, отсутствие влияния степени злокачественности на прогноз, полагаем, что полуколичественная оценка доли дедифференцированного компонента в ДДЛПС способна служить простым и эффективным морфологическим маркером течения заболевания и прогноза при забрюшинных ДДЛПС. Тем не менее более точная клиническая значимость этого параметра требует дальнейшего исследования.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.Ю. Волков, Н.А. Козлов

Сбор и обработка материала — А.Ю. Волков, Н.А. Козлов, А.М. Строганова, П.П. Архири, Е.Ю. Антонова

Статистическая обработка данных — А.Ю. Волков

Написание текста — А.Ю. Волков, Н.А. Козлов

Редактирование — С.Н. Неред, И.С. Стилиди, С.А. Привезенцев

## Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg*. 2006;244(3):381-391. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000234795.98607.00>
- Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. *WHO Classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th ed. Lyon: IARC; 2013.
- Coindre JM, Pedeutour F, Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch*. 2010;456(2):167-179. <https://doi.org/10.1007/s00428-009-0815-x>
- Beird HC, Wu CC, Ingram DR, Wang WL, Alimohamed A, Gumbs C, Little L, Song X, Feig BW, Roland CL, Zhang J, Benjamin RS, Hwu P, Lazar AJ, Futreal PA, Somaiah N. Genomic profiling of dedifferentiated liposarcoma compared to matched well-differentiated liposarcoma reveals higher genomic complexity and a common origin. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2018;4(2):a002386. <https://doi.org/10.1101/mcs.a002386>
- Dei Tos AP. Liposarcomas: diagnostic pitfalls and new insights. *Histopathology*. 2014;64(1):38-52. <https://doi.org/10.1111/his.12311>
- Sioletic S, Dal Cin P, Fletcher CD, Hornick JL. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas with prominent myxoid stroma: analysis of 56 cases. *Histopathology*. 2013;62(2):287-293. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04348.x>
- Hisaoka M, Morimitsu Y, Hashimoto H, Ishida T, Mukai H, Satoh H, Motoi T, Machinami R. Retroperitoneal liposarcoma with combined well-differentiated and myxoid malignant fibrous histiocytoma-like myxoid areas. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(12):1480-1492. <https://doi.org/10.1097/00000478-199912000-00005>
- Meis-Kindblom JM, Sjögren H, Kindblom LG, Peydró-Mellquist A, Röijer E, Aman P, Stenman G. Cytogenetic and molecular genetic analyses of liposarcoma and its soft tissue simulators: recognition of new variants and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;439(2):141-151. <https://doi.org/10.1007/s004280100423>
- Fanburg-Smith JC, Miettinen M. Liposarcoma with meningothelial-like whorls: a study of 17 cases of a distinctive histological pattern associated with dedifferentiated liposarcoma. *Histopathology*. 1998;33(5):414-424. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1998.00536.x>
- McCormick D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(12):1213-1223. <https://doi.org/10.1097/00000478-199412000-00004>
- Lucas DR, Shukla A, Thomas DG, Patel RM, Kubat AJ, McHugh JB. Dedifferentiated liposarcoma with inflammatory myofibroblastic tumor-like features. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(6):844-851. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181db34d8>

12. Nascimento AG, Kurtin PJ, Guillou L, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma: a report of nine cases with a peculiar neural-like whorling pattern associated with metaplastic bone formation. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(8):945-955. <https://doi.org/10.1097/00000478-199808000-00004>
13. Evans HL, Khurana KK, Kemp BL, Ayala AG. Heterologous elements in the dedifferentiated component of dedifferentiated liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(11):1150-1157. <https://doi.org/10.1097/00000478-199411000-00009>
14. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(3):271-281. <https://doi.org/10.1097/00000478-199703000-00002>
15. Thway K, Robertson D, Thway Y, Fisher C. Dedifferentiated liposarcoma with meningotheial-like whorls, metaplastic bone formation, and CDK4, MDM2, and p16 expression: a morphologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(3):356-363. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31820832c1>
16. Binh MB, Guillou L, Hostein I, Château MC, Collin F, Aurias A, Binh BN, Stoeckle E, Coindre JM. Dedifferentiated liposarcomas with divergent myosarcomatous differentiation developed in the internal trunk: a study of 27 cases and comparison to conventional dedifferentiated liposarcomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(10):1557-1566. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31804b4109>
17. Mariño-Enríquez A, Fletcher CD, Dal Cin P, Hornick JL. Dedifferentiated liposarcoma with «homologous» lipoblastic (pleomorphic liposarcoma-like) differentiation: clinicopathologic and molecular analysis of a series suggesting revised diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(8):1122-1131. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e5dc49>
18. Rubin BP, Cooper K, Fletcher CD, Folpe AL, Gannon FH, Hunt JL, Lazar AJ, Montag AG, Peabody TD, Pollock RE, Reith JD, Qualman SJ, Rosenberg AE, Weiss SW, Krausz T; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(4):e31-39. <https://doi.org/10.1043/1543-2165-134.4.e31>
19. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2017.
20. Thway K, Jones RL, Noujaim J, Zaidi S, Miah AB, Fisher C. Dedifferentiated liposarcoma: updates on morphology, genetics, and therapeutic strategies. *Adv Anat Pathol*. 2016;23(1):30-40. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000101>
21. Elgar F, Goldblum JR. Well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum: a clinicopathologic analysis of 20 cases, with particular attention to the extent of low-grade dedifferentiation. *Mod Pathol*. 1997;10(2):113-120.
22. Fabre-Guillevin E, Coindre JM, Somerhausen Nde S, Bonichon F, Stoeckle E, Bui NB. Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas. *Cancer*. 2006;106(12):2725-2733.
23. Mussi C, Collini P, Miceli R, Barisella M, Mariani L, Fiore M, Casali PG, Gronchi A. The prognostic impact of dedifferentiation in retroperitoneal liposarcoma: a series of surgically treated patients at a single institution. *Cancer*. 2008;113(7):1657-1665. <https://doi.org/10.1002/cncr.23774>

Поступила 14.05.2020

Received 14.05.2020

Принята в печать 16.06.2020

Accepted 16.06.2020