

Hanna Koseła-Paterczyk, Michał Wądrozki

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Tłuszczakomięsaki — spektrum choroby

Liposarcoma — spectrum of disease

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Koseła-Paterczyk H, Wądrozki M. Liposarcoma — spectrum of disease. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0047.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Hanna Koseła-Paterczyk
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich
Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: hanna.kosela@gmail.com

STRESZCZENIE

Tłuszczakomięsaki są najczęściej występującymi mięsakami tkanek miękkich u dorosłych. Diagnostyka i leczenie tłuszczakomięsaków powinny być zawsze zaplanowane i prowadzone w ośrodkach mających doświadczenie w leczeniu tych nowotworów złośliwych o niejednorodnym rokowaniu i różnej wrażliwości na stosowane leczenie. W poniższym opracowaniu przedstawiono podsumowanie obecnej wiedzy o tłuszczakomięsakach z uwzględnieniem różnic pomiędzy poszczególnymi podtypami oraz nowych kierunków w leczeniu.

Słowa kluczowe: mięsaki tkanek miękkich, tłuszczakomięsaki, leczenie wielodyscyplinarne

ABSTRACT

Liposarcomas are the most common soft tissue sarcomas in adults. Diagnosis and treatment of liposarcoma should always be planned and conducted in centres experienced in the treatment of these heterogeneous malignancies with different prognosis and sensitivity to the treatment used. In the following paper, we present a summary of current knowledge about liposarcomas considering the differences between subtypes and new directions in treatment.

Key words: soft tissue sarcoma, liposarcoma, multimodality therapy

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Tłuszczakomięsaki (LPS, *liposarcoma*) stanowią 20% mięsaków i są najczęstszymi nowotworami złośliwymi tkanek miękkich [1]. Występują zazwyczaj w 5.–7. dekadzie życia, z równą częstością u obojga płci.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wyróżnia 4 podtypy LPS:

- atypowy guz tłuszczowy/wysokozróżnicowany tłuszczakomięsak (ALT/WDLS, *atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma*);
- odróżnicowany tłuszczakomięsak (DDLPS, *dedifferentiated liposarcoma*);
- tłuszczakomięsak śluzowaty (MLS, *myxoid liposarcoma*);
- tłuszczakomięsak pleomorficzny (PLS, *pleomorphic liposarcoma*).

Podtyp mieszany LPS został usunięty z najnowszej edycji klasyfikacji mięsaków WHO z 2013 roku wraz z rozwojem metod molekularnych diagnostyki i przypo-

ządkowaniem dwuznacznych morfologicznie przypadków do 1 z 4 wyraźnie zdefiniowanych podtypów LPS [2].

Wymienione wyżej podtypy mięsaków, których cechą wspólną jest mniej lub bardziej wyrażone różnicowanie tłuszczowe, stanowią w rzeczywistości różne typy nowotworów, wykazujące skrajnie odmienne zmiany molekularne oraz przebieg kliniczny. Stopień złośliwości histologicznej (ma odzwierciedlenie w zakresie różnicowania) pozostaje najważniejszym czynnikiem prognostycznym przebiegu klinicznego choroby i rokowania. U chorych na MLS o niskim stopniu złośliwości i dobrze zróżnicowane tłuszczakomięsaki odsetek 5-letnich przeżyć sięga 90%. Z kolei w przypadku wariantów o wysokiej złośliwości, takich jak MLS o wysokim stopniu złośliwości, PLS i DDLPS, odsetek 5-letnich przeżyć wynosi odpowiednio 60%, 30–50% i 75% [3]. Wśród poszczególnych podtypów LPS różna jest także wrażliwość na radioterapię oraz leczenie systemowe.

Charakterystyka poszczególnych podtypów tłuszczakomięsaków

Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma

Wysoko zróżnicowane tłuszczakomięsaki (ALT/WDLPS) stanowią 40–45% LPS i tym samym tworzą największą grupę tych nowotworów [4].

Zgodnie z klasyfikacją WHO (edycja z 2013 r.) wyróżnia się następujące ich podtypy [2]:

- tłuszczowy (*lipoma-like*): zdominowany histologicznie przez dojrzałą tkankę tłuszczową z obecnością łącznotkankowych, widocznych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) przegród [5] i — czasem jedynie pojedynczych, rozproszonych — komórek atypowych, w tym lipoblastów;
- włókniejący (*sclerosing*): cechujący się głównie rozrostem tkanki włóknistej i z względnie małym komponentem tłuszczowym guza, w podtypie tym obserwowany jest wyższy odsetek nawrotów choroby po resekcji;
- zapalny (*inflammatory*), w którym widoczny jest przede wszystkim przewlekły naciek zapalny;
- wrzecionowatokomórkowy (*spindle cell*), który cechuje z reguły monomorficzna populacja komórek wrzecionowatych i często obecny myksoidny komponent. Inne podłoże molekularne tego podtypu jest argumentem za wydzieleniem go jako odrębnej jednostki chorobowej [6, 7].

Jak wynika z powyższego opisu, jest to histologicznie bardzo zróżnicowana grupa nowotworów, w której zarówno komponent tłuszczowy, jak i komórki atypowe, w szczególności lipoblasty, mogą być znacznie zredukowane. W materiałach oligobiopsyjnych te istotne z diagnostycznego punktu widzenia elementy mogą być nieobecne, co jest źródłem dwóch typowo spotykanych błędów diagnostycznych:

- rozpoznanie tłuszczaka zamiast WDLPS, podtyp „*lipoma-like*” ze względu na brak komórek atypowych w oligobiopsji [8];
- rozpoznanie innej jednostki chorobowej, w szczególności: idiopatycznego włóknienia zaotrzewnowego (choroba Ormonda) [9] zamiast wariantu włókniejącego WDLPS oraz zapalnego guza miofibroblastycznego (*inflammatory myofibroblastic tumor*) [9] zamiast wariantu zapalnego WDLPS ze względu na brak komponentu tłuszczowego guza.

Łatwo uniknąć wyżej wymienionych błędów diagnostycznych, w tym celu należy porównać obraz mikroskopowy z obrazem MR (tj. obecność guza tłuszczowego z przegradami) [5] oraz wykonać barwienie immunohistochemiczne MDM2 lub badanie metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*).

Podłożem molekularnym ALT/WDLPS, z wyjątkiem podtypu wrzecionowatokomórkowego, który cechuje utrata ekspresji RB i mutacja genu *RB* [10, 11], jest bowiem amplifikacja regionu 12q13-15 [12], w którym obecne są geny *MDM2*, *CDK4*, *HMG2* [13], oraz wynikająca z niej nadekspresja białek MDM2, CDK4 i HMG2 w komórkach atypowych [14].

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym w ALT/WDLPS jest lokalizacja anatomiczna guza i związane z nią ryzyko nawrotów miejscowych. Śmiertelność pacjentów z guzami zlokalizowanymi w somatycznych tkankach miękkich (kończyny) jest bliska 0%, nawet przy brzeżnej resekcji zmiany (tj. wyłuszczenie) — z tego powodu guzów w tej lokalizacji określa się jako ALT [15, 16].

Śmiertelność z powodu guzów zlokalizowanych centralnie/trzewnie (najczęściej są to przestrzeń zaotrzewnowa i kanał pachwinowy, miednica, rzadziej śródpiersie) sięga natomiast 40–80% i jest wynikiem wysokiego ryzyka wznowy po nawet wielonarządowej resekcji zmiany. Ze względu na ten fakt guzy w tych lokalizacjach określa się jako WDLPS.

Dedifferentiated liposarcoma

Odróżnicowany tłuszczakomięsak to guz wykazujący obecność wysokozróżnicowanego komponentu tłuszczowego (ALT/WDLPS) oraz dodatkowo pól mięsaka najczęściej nietłuszczowego o wysokim stopniu złośliwości, najczęściej o morfologii niezróżnicowanego mięsaka pleomorficznego i włókniakomięsaka śluzowatego lub z heterologicznym różnicowaniem w kierunku mięśniakomięsaka prążkowanego- i gładkokomórkowego, kostniakomięsaka, naczyniakomięsaka [2, 17]. Relatywnie rzadko następuje odróżnicowanie w kierunku PLS [18].

Około 90% przypadków DDLPS rozwija się *de novo*, 10% jest wynikiem progresji ALT/WDLPS.

Komponent odróżnicowany powinien zajmować pole średnicy co najmniej 1 cm i wykazywać aktywność mitotyczną co najmniej 5/10 HPF (0,2 mm²) [19].

Tak zdefiniowane DDLPS wykazują statystycznie istotnie zwiększoną częstość wznów miejscowych i krótsze okresy przeżycia w stosunku do ALT/WDLPS oraz posiadają — w przeciwieństwie do ALT/WDLPS — potencjał przerzutowania na poziomie 15–20% przypadków.

Wszystkie ALT/WDLPS z polami nietłuszczowymi (włóknistymi lub śluzowatymi) o zwiększonej (czasem do dużego stopnia) komórkowości, jednak z aktywnością mitotyczną poniżej 5/10 mm², nazywane poprzednio „*low-grade dedifferentiated liposarcoma*”, nie różnią się w sposób istotny statystycznie pod względem częstości wznów miejscowych i czasu przeżycia od ALT/WDLPS i nie zanotowano w ich przypadkach przerzutów odległych — z tego powodu powinny być określane jako komórkowe warianty ALT/WDLPS (*cellular ALT/WDLPS*) [19].

Pacjenci z DDLPS w lokalizacjach centralnych/wisceralnych, u których nawrót mięsaka miał postać klasycznego bądź komórkowego ALT/WDLPS, cechowali się statystycznie dłuższym czasem przeżycia niż w odwrotnej sytuacji klinicznej (tj. gdy ALT/WDLPS nawrócił jako WDLPS w porównaniu ze wznową ALT/WDLPS) [19].

Gdy rozpoznanie DDLPS jest potwierdzone, do czynników prognostycznych należą: stopień histologicznej złośliwości według kryteriów *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) oraz różnicowanie mięśniowe guza, w tym obecność komponentu gładko- bądź prążkowanokomórkowego, co pogarsza rokowanie [20, 21]. Na rozpoznanie nie wpływa natomiast rozległość komponentu odróżnicowanego [22].

Z powyższych kryteriów diagnostycznych dla DDLPS, jak również z obecności wariantów włóknających i myksoidnych ALT/WDLPS, wynika fakt, że określenie każdego ocenionego radiologicznie guza tłuszczowego z polami litymi (beztłuszczowymi) jako DDLPS jest nadmiernym uproszczeniem, gdyż nie wszystkie guzy tłuszczowe z taką prezentacją radiologiczną okażą się histologicznie odróżnicowane, nawet przy założeniu pobrania materiału biopsyjnego z beztłuszczowej części guza!

Biopsja odróżnicowanej części guza tłuszczowego bez informacji klinicznej na skierowaniu histopatologicznym o tłuszczowym charakterze zmiany w badaniu obrazowym może przyczynić się do błędów diagnostycznych w tej grupie guzów.

Odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentów z rozpoznaniem DDLPS wynosi 44%, w porównaniu z 93% u tych, u których zdiagnozowano czysty WDLPS [3].

W przypadku każdego niezróżnicowanego mięsaka wrzecionowatokomórkowego/pleomorficznego przestrzeni zaotrzewnowej, miednicy i kanału pachwinowego/powróżka nasiennego, nawet bez wyraźnego komponentu tłuszczowego w badaniu MR, powinno się oznaczyć ekspresję białka MDM2 i/lub status amplifikacji genu *MDM2* metodą FISH. Podłoże molekularne DDLPS, występujących najczęściej w wyżej wymienionych lokalizacjach, jest bowiem analogiczne jak w przypadku ALT/WDLPS — powielenie rejonu 12q13-15 [23].

Myxoid liposarcoma

Tuszczakomięsak śluzowaty to drugi pod względem częstości występowania LPS, stanowiący około 30–35% tych nowotworów [24]. Lokalizuje się głównie w tkankach miękkich kończyny dolnej (najczęściej proksymalne udo), ze szczytem zachorowalności w 4.–5. dekadzie życia. Może wystąpić sporadycznie u dzieci i osób starszych.

Cechą charakterystyczną tego mięsaka jest predylekcja do przerzutów na powierzchniach surowiczych (w tym w przestrzeni zaotrzewnowej), do kości (które mogą być najczęstszym miejscem przerzutowania MLS) oraz tkanek miękkich, z reguły bez zajęcia płuc [25].

Myksoidny charakter guza z licznymi, rozgałęzionymi się naczyniami krwionośnymi, relatywnie małą komórkowością, małym stopniem atypii cytologicznej ovoidnych komórek i obecnością syngnetowatych lipoblastów stanowi bardzo charakterystyczny obraz mikroskopowy MLS o niskim stopniu złośliwości.

Wiek chorych powyżej 45 lat, obecność pól martwicy oraz stopień histologicznej złośliwości guza — to istotne czynniki prognostyczne [26]. Przypadki o wysokim stopniu złośliwości (*high-grade MLS*, dawniej *round cell sarcoma*) cechuje obecność pól o zwiększonej komórkowości/okrągłokomórkowych (> 5%) [27]. Ryzyko przerzutów odległych zależy od rozległości komponentu bogatokomórkowego/okrągłokomórkowego (RCL, *round cell liposarcoma*) w guzie (23% przy RCL < 5% vs. 35% w przypadku RCL 5–25% vs. 58% w RCL > 25% utkania guza) [22, 26].

Ze względu na brak swoistych markerów immunohistochemicznych MLS (odczyn S100 nie jest specyficzny i nie jest zawsze dodatni w MLS) oraz konieczność różnicowania guza, przede wszystkim z takimi mięsakami jak: ALT/WDLPS i pozaszkieletowym chrzęstniakomięsakiem śluzowatym oraz z nowotworami łagodnymi: tłuszczakiem zarodkowym i tłuszczakiem wrzecionowatokomórkowym, w diagnostyce histopatologicznej wykorzystuje się badania molekularne FISH oraz reakcję łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*). Tuszczakomięsak śluzowaty cechuje rearanżacja genu *DDIT3* (*CHOP*). W 98% przypadków partnerem tej translokacji jest gen *FUS* (*TLS*): t(12;16), w 2% gen *EWSR1*: t(12,22) [24].

Zastosowanie wyżej wymienionych badań molekularnych ma szczególne znaczenie w diagnostyce bogatokomórkowych postaci MLS o wysokim stopniu złośliwości, w których guz przybiera postać mięsaka okrągłokomórkowego bez żadnego lub ze znikomym różnicowaniem tłuszczowym oraz do różnicowania MLS z myksoidną postacią komórkowego ALT/WDLPS lub DDLPS.

Pleomorphic liposarcoma

Tuszczakomięsak pleomorficzny jest mięsakiem pleomorficznym o wysokim stopniu złośliwości z różnicowaniem tłuszczowym pod postacią lipoblastów [28]. Guz ten stanowi 5% wszystkich LPS i 20% PLS, choć jego częstość może być niedoszacowana ze względu na przypadki PLS z nielicznymi, trudno identyfikowalnymi lipoblastami [2]. Średni wiek pacjentów w momencie



Rycina 1. Obraz rozległego tłuszczakomięsaka śluzowatego (MLS, *myxoid liposarcoma*) poślodka w stadium rozsiewu do płuc i kości

rozpoznania choroby wynosi 53 lata (zakres 14–84). Częstymi lokalizacjami guza są tkanki miękkie uda (34%) i miednica (15%) [29].

Dwie trzecie przypadków wykazuje fenotyp mięsaka pleomorficznego/wrzecionowatokomórkowego typu UPS (niezróżnicowanego mięsaka pleomorficznego, *undifferentiated pleomorphic sarcoma*) z obecnością lipoblastów. Pozostałą jedną trzecią przypadków cechuje nabłonkowata morfologia komórek (*epithelioid variant of PLS*) [30, 31]. Bardzo rzadko występuje morfologia podobna do włókniakomięsaka śluzowatego (*MFS-like*) oraz obraz histologiczny zdominowany prawie wyłącznie przez wysoce atypowe lipoblasty [22].

Tłuszczakomięsak pleomorficzny, z wyjątkiem rzadko występującej postaci śródskórnej [32], jest bardzo agresywnym mięsakiem. Ryzyko przerzutów — niezależnie od morfologii — wynosi 30–50%, śmiertelność sięga 50% przypadków [33]. Najczęstszymi miejscami przerzutowania są płuca (82%) i wątroba (18%).

Podobnie jak inne mięsaki pleomorficzne, PLS cechują kompleksowe zaburzenia chromosomalne, bez określonego markera molekularnego [29], w szczególności bez amplifikacji genu *MDM2*, co odróżnia go od DDLPS pomimo morfologicznego podobieństwa tych guzów [34].

Diagnostyka obrazowa

Obraz LPS w badaniach obrazowych jest często bardzo charakterystyczny, szczególnie w lokalizacji w przestrzeni zaotrzewnowej, gdzie dobrze odróżnicowaną część guza łatwo zidentyfikować i często towarzyszy jej odróżnicowany komponent. W obrazowaniu metodą tomografii komputerowej (TK) ta część nowotworu ma gęstość tłuszczu, zazwyczaj jednostki Hounsfielda (HU). Odróżnicowany składnik ma więcej zmiennych, ale wyższą gęstość według HU. W przypadku nawrotu zmiany są często wielogniskowe, z ograniczoną możliwością radykalnej resekcji. W przestrzeni zaotrzewnowej zmiany są duże, często z dobrze zróżnicowanym kompo-

nentem, który może rozwijać się latami. Odróżnicowany komponent guza jest odpowiedzialny za objawową progresję choroby, z towarzyszącym naciekiem i przemieszczeniem okolicznych narządów. Tłuszczakomięsak pleomorficzny ma stosunkowo wysokie ryzyko przerzutów do wielu miejsc, w tym płuc, tkanek miękkich, kości i wątroby. Jak wspomniano, w przypadku MLS często stwierdza się nietypowe jak dla mięsaków lokalizacje zmian przerzutowych, takich jak kości czy tkanki miękkie (ryc. 1) [35].

Leczenie

Podstawą leczenia i jedyną metodą dającą szansę na wyleczenie chorego na LPS, niezależnie od podtypu, pozostaje chirurgia. Poszczególne podtypy różnią się jednak wrażliwością na radioterapię oraz chemioterapię, także wskazania do leczenia uzupełniającego oraz schematy leczenia w przypadku wystąpienia zmian przerzutowych będą inne. Lokalizacja ogniska pierwotnego choroby warunkuje różne podejścia do leczenia pacjenta. W tabeli 1 przedstawiono podsumowanie cech klinicznych poszczególnych podtypów LPS.

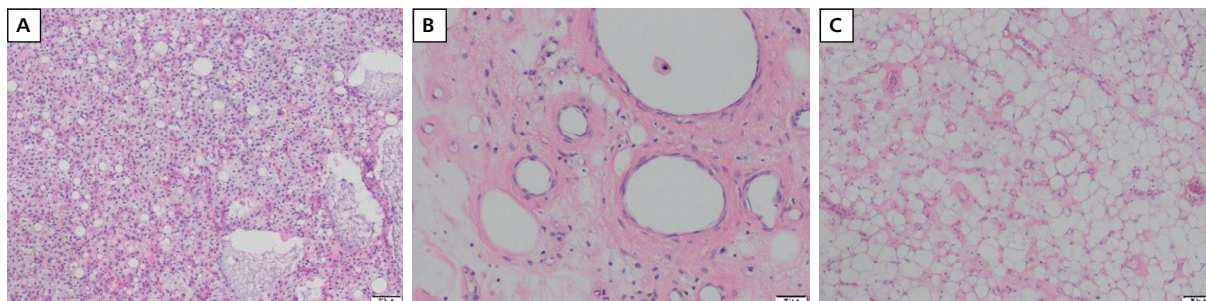
Leczenie guzów miejscowo zaawansowanych

Strategia leczenia miejscowego LPS w lokalizacji kończynowej jest taka sama jak dla wszystkich mięsaków tkanek miękkich. Podstawą leczenia chirurgicznego jest radykalne wycięcie nowotworu. Zalecenia w zakresie osiągnięcia kilkucentymetrowego marginesu niezmiennych nowotworowo tkanek w praktyce są trudne do realizacji. Uzyskany margines jest wąski w przypadku sąsiedztwa opornych struktur anatomicznych (np. powięzi mięśniowej, okostnej i nerwia), może zaś być rozległy w przypadku innych tkanek miękkich (np. mięśni, zwłaszcza w osi podłużnej kończyny) [36].

Podstawowym celem chirurgii LPS o lokalizacji w przestrzeni zaotrzewnowej (w tej lokalizacji występują głównie WDLPS i DDLPS) powinna być całkowita resekcja wszyst-

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna tłuszczakomięsaków (LPS, *liposarcoma*)

| Podtyp | Ryzyko wznowy miejscowej | Ryzyko rozszewu choroby | Wrażliwość na chemioterapię | Wrażliwość na radioterapię |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| <i>Well-differentiated</i> | Niskie | Niskie | Niska | Umiarkowana |
| <i>Dedifferentiated</i> | Wysokie | Niskie | Niska | Umiarkowana |
| <i>Myxoid:</i> | | | | |
| <i>Low grade</i> | Niskie | Niskie | Wysoka | Wysoka |
| <i>High grade (round cell)</i> | Pośrednie | Wysokie | Wysoka | Wysoka! |
| <i>Pleomorphic</i> | Pośrednie | Wysokie | Wysoka | Pośrednia |



Rycina 2. Obraz histopatologiczny tłuszczakomięsaka śluzowatego (MLS, *myxoid liposarcoma*): A. Przed leczeniem — obraz splotowatych naczyń krwionośnych, bogatokomórkowy; B. Odpowiedź na napromienianie — włóknienie oraz pogrubienie ściany naczyń; C. Odpowiedź na napromienianie — indukcja adipogenezy

kich ognisk nowotworu. Resekcje R2 (w makroskopowym marginesie tkanek guza) wiążą się ze znacznie gorszymi wynikami niż resekcje R0 lub R1, a w większości przypadków pacjenci z chorobą resztkową mają tak samo słabe wyniki jak pacjenci, którzy nie przeszli żadnej operacji [37]. Nadal toczą się dyskusje co do zakresu operacji mięsaków zlokalizowanych w przestrzeni zaotrzewnowej. Przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy porównującej chorych leczonych z wycięciem guza pierwotnego razem z otaczającą tkanką tłuszczową i powięziami (np. torebka nerki) z wynikami osiągniętymi u pacjentów leczonych przez „rozszerzoną resekcję”, czyli usunięcie guza z otaczającymi narządami, gdzie narządy te zapewniły dodatkowy 1-centymetrowy margines (np. okrężnicy, trzustki i śledziony). W przypadku rozszerzonych resekcji stwierdzono niższe odsetki nawrotów miejscowych choroby, a po dłuższym okresie obserwacji wyniki sugerowały poprawę czasu przeżycia całkowitego (większość niepowodzeń leczenia pacjentów chorych na DDLPS przestrzeni zaotrzewnowej wynika z miejscowego nawrotu choroby) [38].

Zastosowanie chemioterapii neo-/adiuwantowej nie jest standardem u wszystkich chorych. Leczenie to można rozważać u poszczególnych pacjentów w przypadku występowania niekorzystnych czynników prognostycznych (duże, szybko rosnące guzy o wysokim stopniu złośliwości), choć dane o skuteczności leczenia systemowego okołoperacyjnego w LPS są ograniczone. Ukazały się wyniki bardzo ważnego badania porównującego

skuteczność chemioterapii dopasowanej do podtypu histologicznego w porównaniu ze standardowym schematem złożonym z antracykliny i ifosfamid. Jedynie w grupie chorych leczonych trabektedyną z powodu MLS wykazano, że podejście „dopasowane” nie jest gorsze niż standardowe schematy [39]. Zatem w przypadku, gdy pacjent z rozpoznaniem LPS kwalifikowany jest do leczenia systemowego przedoperacyjnego, schematem z wyboru powinien być schemat doksorubicyna i ifosfamid.

Zastosowanie uzupełniającej radioterapii (przed- lub pooperacyjnej) wskazane jest w przypadku guzów dużych (> 5 cm), głęboko położonych, o wysokim stopniu złośliwości [40]. Tłuszczakomięsak śluzowaty jest podtypem o szczególnej wrażliwości na radioterapię w porównaniu z innymi mięsakami tkanek miękkich (ryc. 2) [41] i właściwość ta może mieć zarówno znaczenie w leczeniu guzów miejscowo zaawansowanych (obecnie trwa wiele badań mających na celu optymalizację dawki radioterapii w leczeniu okołoperacyjnym tego szczególnego podtypu), jak i w przypadku choroby przerzutowej (np. w napromienianiu objawowych zmian w obrębie kręgosłupa).

Rola radioterapii w leczeniu mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej jest dyskusyjna. Skuteczność neo-adiuwantowej radioterapii została oceniona w dwóch prospektywnych badaniach, w których uczestniczyło 72 pacjentów, z czego tylko u 40% rozpoznano LPS, a 25% leczonych było z powodu wznowy choroby. Spośród 54

pacjentów, u których zastosowano radioterapię, a następnie zabieg radykalnej resekcji guza, 5-letnie przeżycie bez wznowy miejscowej wynosiło 60% w porównaniu z ni napromienianymi historycznymi grupami kontrolnymi, z 5-letnim przeżyciem wolnym od nawrotów wynoszącym 30–60% [42]. Rola radioterapii przedoperacyjnej w leczeniu pierwotnych mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej jest obecnie oceniana w dużym prospektywnym badaniu III fazy, którego ostateczne wyniki nie zostały jeszcze zaprezentowane (badanie STRASS).

Leczenie paliatywne (choroba nieresekcyjna/
/przerzutowa)

Ponieważ mięsaki tkanek miękkich są bardzo heterogenną grupą nowotworów, często w badaniach klinicznych skuteczność leczenia systemowego oceniana jest wśród wielu bardzo różnych podtypów mięsaków o bardzo różnym przebiegu i rokowaniu, a także różnej wrażliwości na leczenie systemowe. Istotną rolę odgrywa zatem bardzo uważne śledzenie analiz podgrup chorych włączanych do badań klinicznych, a także retrospektywne analizy skupiające się na konkretnych podtypach mięsaków.

Taka właśnie analiza przedstawia różną wrażliwość na chemioterapię wśród poszczególnych podtypów LPS. Jones i wsp. [43] ocenili wyniki leczenia 88 pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu nawrotowego lub przerzutowego LPS. Stwierdzili, że pacjenci z rozpoznaniem MLS mieli znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi w porównaniu ze wszystkimi innymi podtypami LPS, odpowiednio 48% [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 28–69] i 18% (95% CI 8–31)]. Czternaście procent pacjentów otrzymywało leczenie adiuwantowe, zazwyczaj z zastosowaniem doksorubicyny i ifosfamidu.

Pomimo większego odsetka odpowiedzi w przypadku guzów o niższym stopniu złośliwości wydłużenie czasu do progresji w przypadku guzów o wysokim stopniu złośliwości (okrągłokomórkowych) w porównaniu z MLS o niższych stopniach złośliwości wyniosło 16 miesięcy w porównaniu z 4 miesiącami. Wskazuje to na aktywność chemioterapii w MLS niezależnie od stopnia złośliwości histologicznej. Warto zauważyć, że wskaźnik odpowiedzi dla pacjentów z rozpoznaniem WDLPS wynosił 0% [43].

Szczególna wrażliwość MLS na chemioterapię została potwierdzona także w innych opublikowanych retrospektywnych analizach (odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie > 40%) [44].

Stosunkowo nowym lekiem dostępnym dla chorych z rozpoznaniem LPS jest trabectedyna. Lek ten został zarejestrowany w Europie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego II fazy. Pacjentów przydzielano do jednego z dwóch ramion: w pierwszym leki podawano w dawce 1,5 mg/m² przez 24 godziny co 3

tygodnie, w drugim ramieniu w dawce 0,58 mg/m² przez 3 godziny raz na tydzień przez 3 z 4 tygodni. Przed włączeniem do badania chorzy musieli mieć udokumentowaną progresję choroby podczas przyjmowania doksorubicyny i ifosfamidu. Dwudziestoczterogodzinny schemat infuzji wykazał znacznie dłuższy średni czas do wystąpienia progresji (3,7 vs. 2,3 miesiąca) i czas przeżycia wolny od progresji choroby [(PFS, *progression-free survival*) 3,3 vs. 2,3 miesiąca] w porównaniu z 3-godzinnym wlewem. Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy dwoma ramionami badania, jednak istniała silna tendencja na korzyść 24-godzinnego wlewu (13,9 vs. 11,8 miesiąca) [45].

Trabectedyna została zatwierdzona w Stanach Zjednoczonych na podstawie randomizowanego badania III fazy. Włączono do niego tylko pacjentów z rozpoznaniem LPS (wszystkie podtypy) i mięśniakomięsaków gładkokomórkowych. Wykazano poprawę PFS w porównaniu z leczeniem dakarbazyną (która jest lekiem o niskiej skuteczności, gdy stosuje się ją w monoterapii u chorych z rozpoznaniem mięsaków tkanek miękkich). Najbardziej istotną poprawę w zakresie PFS odnotowano u chorych na MLS (mediana PFS 5,6 miesiąca w ramieniu z trabectedyną w porównaniu z 1,5 miesiąca z dakarbazyną) [46].

Opublikowano wyniki dwóch badań retrospektywnych dotyczących skuteczności trabectedyny tylko wśród chorych na MLS. W pierwszym analizowano grupę 32 chorych, u których stosowano lek po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 50%, u 2 osób stwierdzono całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*), u 14 zaś częściową odpowiedź (PR, *partial response*) na leczenie. Stabilizację choroby (SD, *stable disease*) odnotowano u kolejnych 14 pacjentów. U 90% chorych udało się uzyskać kontrolę choroby (CR + PR + SD). Mediana PFS dla całej grupy wyniosła 17 miesięcy. Po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii 90% badanych było wolnych od progresji choroby. Część chorych po zastosowaniu tego leczenia zakwalifikowano do zabiegu resekcji zmian resztkowych, co nie było możliwe przed rozpoczęciem terapii. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 10 miesięcy i 24 osoby (75%) otrzymały więcej niż 8 kursów leczenia [47].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym w grupie 51 chorych z kilku ośrodków wyniki były dość podobne: stwierdzono 2 CR, 24 PR, w sumie u 51% chorych odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie. Mediana PFS wyniosła 14 miesięcy, a odsetek chorych wolnych od progresji choroby po pół roku od rozpoczęcia leczenia — 88%. Co ciekawe, u 17 spośród 23 odpowiadających na leczenie chorych stwierdzono zmiany w gęstości zmian nowotworowych oceniane w badaniu TK lub zmniejszony wychwyty kontrastu w badaniu MR, co poprzedzało stwierdzenie zmniejszenia rozmiaru guza [48].

Najnowszym lekiem zarejestrowanym dla pacjentów z rozpoznaniem LPS jest erybulina — nowy inhibitor mikrotubuli, który został zatwierdzony przez amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2016 roku na podstawie wyników dużego badania III fazy porównującego skuteczność erybuliny i dakarbazyny. Leczenie erybuliną wiązało się z poprawą czasu całkowitego przeżycia i PFS. Całkowity czas przeżycia znacznie się poprawił u pacjentów leczonych erybuliną w porównaniu z chorymi otrzymującymi dakarbazynę (mediana 13,5 miesiąca vs. 11,5 miesięcy; $p = 0,0169$). Nie podano wyników dotyczących różnych podtypów LPS.

Podsumowanie

Diagnostyka i leczenie LPS powinno zawsze być zaplanowane i prowadzone w ośrodkach mających doświadczenie w leczeniu tych rzadko występujących nowotworów złośliwych o niejednorodnym rokowaniu i różnej wrażliwości na stosowane leczenie.

Piśmiennictwo

- Hoang NT, Acevedo LA, Mann MJ, et al. A review of soft-tissue sarcomas: translation of biological advances into treatment measures. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 1089–1114, doi: [10.2147/CMAR.S159641](#), indexed in Pubmed: [29785138](#).
- Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours — an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology.* 2014; 64(1): 2–11, doi: [10.1111/his.12267](#), indexed in Pubmed: [24164390](#).
- Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg.* 2006; 244(3): 381–391, doi: [10.1097/01.sla.0000234795.98607.00](#), indexed in Pubmed: [16926564](#).
- Lucas DR, Nascimento AG, Sanjay BK, et al. Well-differentiated liposarcoma. The Mayo Clinic experience with 58 cases. *Am J Clin Pathol.* 1994; 102(5): 677–683, indexed in Pubmed: [7942636](#).
- London J, Kim EE, Wallace S, et al. MR imaging of liposarcomas: correlation of MR features and histology. *J Comput Assist Tomogr.* 1989; 13(5): 832–835, indexed in Pubmed: [2778141](#).
- Creytens D, van Gorp J, Savola S, et al. Atypical spindle cell lipoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study emphasizing its relationship to classical spindle cell lipoma. *Virchows Arch.* 2014; 465(1): 97–108, doi: [10.1007/s00428-014-1568-8](#), indexed in Pubmed: [24659226](#).
- McCarthy AJ, Chetty R. Tumours composed of fat are no longer a simple diagnosis: an overview of fatty tumours with a spindle cell component. *J Clin Pathol.* 2018; 71(6): 483–492, doi: [10.1136/jclinpath-2017-204975](#), indexed in Pubmed: [29358476](#).
- Sato D, Suga H, Takushima A. Liposarcoma Preoperatively Diagnosed as Lipoma: 10-Year Experience at a Single Institution. *Dermatol Surg.* 2018; 44(8): 1065–1069, doi: [10.1097/DSS.0000000000001533](#), indexed in Pubmed: [29659409](#).
- Weaver J, Goldblum JR, Turner S, et al. Detection of MDM2 gene amplification or protein expression distinguishes sclerosing mesenteritis and retroperitoneal fibrosis from inflammatory well-differentiated liposarcoma. *Mod Pathol.* 2009; 22(1): 66–70, doi: [10.1038/modpathol.2008.153](#), indexed in Pubmed: [18836421](#).
- Mariño-Enriquez A, Nascimento AF, Ligon AH, et al. Atypical Spindle Cell Lipomatous Tumor: Clinicopathologic Characterization of 232 Cases Demonstrating a Morphologic Spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41(2): 234–244, doi: [10.1097/PAS.0000000000000770](#), indexed in Pubmed: [27879515](#).
- Mentzel T, Palmedo G, Kuhnen C. Well-differentiated spindle cell liposarcoma ('atypical spindle cell lipomatous tumor') does not belong to the spectrum of atypical lipomatous tumor but has a close relationship to spindle cell lipoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of six cases. *Mod Pathol.* 2010; 23(5): 729–736, doi: [10.1038/modpathol.2010.66](#), indexed in Pubmed: [20228779](#).
- Patel RB, Li T, Liao Z, et al. Recent translational research into targeted therapy for liposarcoma. *Stem Cell Investig.* 2017; 4: 21, doi: [10.21037/sci.2017.02.09](#), indexed in Pubmed: [28447036](#).
- Arrigoni G, Dogliani C. Atypical lipomatous tumor: molecular characterization. *Curr Opin Oncol.* 2004; 16(4): 355–358, indexed in Pubmed: [15187890](#).
- Thway K, Flora R, Shah C, et al. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(3): 462–469, doi: [10.1097/PAS.0b013e3182417330](#), indexed in Pubmed: [22301498](#).
- Evans HL, Soule EH, Winkelmann RK. Atypical lipoma, atypical intramuscular lipoma, and well differentiated retroperitoneal liposarcoma: a reappraisal of 30 cases formerly classified as well differentiated liposarcoma. *Cancer.* 1979; 43(2): 574–584, indexed in Pubmed: [421182](#).
- Kindblom LG, Angervall L, Fassina AS. Atypical lipoma. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A.* 1982; 90(1): 27–36, indexed in Pubmed: [7080811](#).
- Evans HL. Liposarcoma: a study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol.* 1979; 3(6): 507–523, indexed in Pubmed: [534388](#).
- Saeed-Chesterman D, Thway K. Homologous Lipoblastic Differentiation in Dedifferentiated Liposarcoma. *Int J Surg Pathol.* 2016; 24(3): 237–239, doi: [10.1177/1066896915621966](#), indexed in Pubmed: [26644373](#).
- Evans HL. Atypical lipomatous tumor, its variants, and its combined forms: a study of 61 cases, with a minimum follow-up of 10 years. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31(1): 1–14, doi: [10.1097/01.pas.0000213406.95440.7a](#), indexed in Pubmed: [17197914](#).
- Mussi C, Collini P, Miceli R, et al. The prognostic impact of dedifferentiation in retroperitoneal liposarcoma: a series of surgically treated patients at a single institution. *Cancer.* 2008; 113(7): 1657–1665, doi: [10.1002/cncr.23774](#), indexed in Pubmed: [18704991](#).
- Gronchi A, Collini P, Miceli R, et al. Myogenic differentiation and histologic grading are major prognostic determinants in retroperitoneal liposarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(3): 383–393, doi: [10.1097/PAS.0000000000000366](#), indexed in Pubmed: [25581729](#).
- Dei Tos AP. Liposarcomas: diagnostic pitfalls and new insights. *Histopathology.* 2014; 64(1): 38–52, doi: [10.1111/his.12311](#), indexed in Pubmed: [24118009](#).
- Creytens D, Van Gorp J, Speel EJ, et al. Characterization of the 12q amplicons in lipomatous soft tissue tumors by multiplex ligation-dependent probe amplification-based copy number analysis. *Anticancer Res.* 2015; 35(4): 1835–1842, indexed in Pubmed: [25862836](#).
- Orvioto E, Furlanetto A, Laurino L, et al. Myxoid and round cell liposarcoma: a spectrum of myxoid adipocytic neoplasia. *Semin Diagn Pathol.* 2001; 18(4): 267–273, indexed in Pubmed: [11757867](#).
- Estourgie SH, Nielsen GP, Ott MJ. Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome. *J Surg Oncol.* 2002; 80(2): 89–93, doi: [10.1002/jso.10093](#), indexed in Pubmed: [12173385](#).
- Kilpatrick SE, Doyon J, Choong PF, et al. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases. *Cancer.* 1996; 77(8): 1450–1458, doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960415\)77:8<1450::AID-CNCR5>3.0.CO;2-G](#), indexed in Pubmed: [8608528](#).
- Smith TA, Easley KA, Goldblum JR. Myxoid/round cell liposarcoma of the extremities. A clinicopathologic study of 29 cases with particular attention to extent of round cell liposarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(2): 171–180, indexed in Pubmed: [8554106](#).
- Wang L, Ren W, Zhou X, et al. Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular cytogenetic study of 32 additional cases. *Pathol Int.* 2013; 63(11): 523–531, doi: [10.1111/pin.12104](#), indexed in Pubmed: [24274714](#).
- Ghadimi MP, Liu P, Peng T, et al. Pleomorphic liposarcoma: clinical observations and molecular variables. *Cancer.* 2011; 117(23): 5359–5369, doi: [10.1002/cncr.26195](#), indexed in Pubmed: [21598240](#).
- Miettinen M, Enzinger FM. Epithelioid variant of pleomorphic liposarcoma: a study of 12 cases of a distinctive variant of high-grade liposarcoma. *Mod Pathol.* 1999; 12(7): 722–728, indexed in Pubmed: [10430277](#).
- Huang HY, Antonescu CR. Epithelioid variant of pleomorphic liposarcoma: a comparative immunohistochemical and ultrastructural

- analysis of six cases with emphasis on overlapping features with epithelial malignancies. *Ultrastruct Pathol.* 2002; 26(5): 299–308, doi: [10.1080/01913120290104575](https://doi.org/10.1080/01913120290104575), indexed in Pubmed: [12396240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12396240/).
32. Val-Bernal JF, González-Vela MC, Cuevas J. Primary purely intradermal pleomorphic liposarcoma. *J Cutan Pathol.* 2003; 30(8): 516–520, indexed in Pubmed: [12950504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12950504/).
33. Wang L, Luo R, Xiong Z, et al. Pleomorphic liposarcoma: An analysis of 6 case reports and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(8): e9986, doi: [10.1097/MD.00000000000009986](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009986), indexed in Pubmed: [29465602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465602/).
34. Mariño-Enríquez A, Hornick JL, Dal Cin P, et al. Dedifferentiated liposarcoma and pleomorphic liposarcoma: a comparative study of cytomorphology and MDM2/CDK4 expression on fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol.* 2014; 122(2): 128–137, doi: [10.1002/cncy.21362](https://doi.org/10.1002/cncy.21362), indexed in Pubmed: [24227706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24227706/).
35. Crago AM, Dickson MA. Liposarcoma: Multimodality Management and Future Targeted Therapies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016; 25(4): 761–773, doi: [10.1016/j.soc.2016.05.007](https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.05.007), indexed in Pubmed: [27591497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27591497/).
36. Rutkowski P, Ługowska I. (ed.). Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2017; 3(5): 203–225.
37. Crago AM, Singer S. Clinical and molecular approaches to well differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Curr Opin Oncol.* 2011; 23(4): 373–378, doi: [10.1097/CCO.0b013e32834796e6](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834796e6), indexed in Pubmed: [21552124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21552124/).
38. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol.* 2009; 27(1): 24–30, doi: [10.1200/JCO.2008.17.8871](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.8871), indexed in Pubmed: [19047283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047283/).
39. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 812–822, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30334-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30334-0), indexed in Pubmed: [28499583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499583/).
40. Casali Pg, Abecassis N, Aro Ht, Et Al. Soft Tissue And Visceral Sarcomas: Esmo-Euracan Clinical Practice Guidelines For Diagnosis, Treatment And Follow-Up. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement_4):lv268-lv269.
41. Chung PWM, Deheshi BM, Ferguson PC, et al. Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma: a comparison with other soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2009; 115(14): 3254–3261, doi: [10.1002/cncr.24375](https://doi.org/10.1002/cncr.24375), indexed in Pubmed: [19472403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19472403/).
42. Pawlik T, Pisters P, Mikula L, et al. Long-Term Results of Two Prospective Trials of Preoperative External Beam Radiotherapy for Localized Intermediate- or High-Grade Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma. *Annals of Surgical Oncology.* 2006; 13(4): 508–517, doi: [10.1245/aso.2006.05.035](https://doi.org/10.1245/aso.2006.05.035).
43. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, et al. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2005; 41(18): 2853–2860, doi: [10.1016/j.ejca.2005.07.023](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.07.023), indexed in Pubmed: [16289617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16289617/).
44. Patel SR, Burgess MA, Plager C, et al. Myxoid liposarcoma. Experience with chemotherapy. *Cancer.* 1994; 74(4): 1265–1269, indexed in Pubmed: [8055448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8055448/).
45. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol.* 2009; 27(25): 4188–4196, doi: [10.1200/JCO.2008.21.0088](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.0088), indexed in Pubmed: [19652065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19652065/).
46. Jones RL, Demetri GD, Schuetz SM, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(8): 786–793, doi: [10.1200/JCO.2015.62.4734](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4734), indexed in Pubmed: [26371143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371143/).
47. Grosso F, Sanfilippo R, Virdis E, et al. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol.* 2009; 20(8): 1439–1444, doi: [10.1093/annonc/mdp004](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp004), indexed in Pubmed: [19465423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19465423/).
48. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2007; 8(7): 595–602, doi: [10.1016/S1470-2045\(07\)70175-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70175-4), indexed in Pubmed: [17586092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17586092/).