

Abstract

I. Vynnychenko,
Y. Moskalenko,
O. Vynnychenko,
*Sumy State University, 2 Rimsky-
Korsakov str., Sumy, Ukraine,
40007*

MIXOID LIPOSARCOMA (LITERATURE REVIEW)

The incidence of liposarcoma has a proportion from 10 to 35 % among all soft tissue sarcomas in the cancer structure. They are often located on the extremities (60 %) and in the retroperitoneal space (10–20 %). Liposarcoma is one of the most mysterious malignancies, which generates still a lot of questions.

The aim of the work is to perform literature analysis for establishment of the molecular mechanisms of liposarcoma onset and tactics of surgery, chemotherapy and radiation treatment of mixoid liposarcoma.

Mixoid liposarcoma is usually characterized by t (12; 16) translocation or, less commonly, by t (12; 22), that encodes transcription of the FUS-CHOP gene, which is represented by adipose tissue in 40 % of malignant tumors. Highly differentiated liposarcomata have a relatively simple karyotype, which includes mostly diploids, except for the chromosome with 12q amplification. Increase of differentiation is accompanied by the changes in the genotype and mostly by the 12q loci strengthening, including HDM2, CDK4 and other genes. HDM2, which is localized at 12q15, and CDK4, which is localized at 12q14.1, play an important role in the carcinogenesis, preventing tumor suppression genes.

Conception of ablastics, ideas about sheath and zone intervention are the basis of modern oncological surgery.

Adjuvant and neoadjuvant radiation therapy plays an important role in the treatment of patients with liposarcoma, in addition to the surgical method.

Ifosfamidum and doxorubicin are used as the first-line chemotherapy, gemcitabine, docetaxel and trabectedin – as second- and third-line therapy. Alternative therapeutic strategies involve the inhibition of heat shock protein 90 (Hsp90), using of cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) inhibitors, CDK4 / 6 inhibitors, anti-IGF-1R antibodies, RG7112 inhibitors and MDM2 antagonists, antigen-specific vaccines based on NY-ESO-1.

Keywords: liposarcoma, molecular mechanisms, chemotherapy, radiotherapy.

Corresponding author: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме

І. О. Винниченко,
Ю. В. Москаленко,
О. І. Винниченко,
*Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007*

МІКСОЇДНА ЛІПОСАРКОМА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В структурі онкологічної захворюваності частка ліпосарком складає від 10 до 35 % всіх сарком м'яких тканин. Найчастіше вони локалізуються на кінцівках (60 %) та в заочеревинному просторі (10–20 %). Ліпосаркома – одне з найзагадковіших злоякісних захворювань, навколо якого досі залишається багато питань.

Метою роботи є проведення аналізу даних літератури для встановлення молекулярних механізмів виникнення ліпосарком, а також

тактики стосовно хірургічного, хіміотерапевтичного та променевого лікування міксоїдної ліпосаркоми.

Міксоїдна ліпосаркома зазвичай характеризується t (12; 16) транслокацією або, значно рідше, t (12; 22), що кодує транскрипцію FUS-CHOP гена, представлена в 40 % злоякісних пухлин жирової тканини. Високодиференційовані ліпосаркоми мають відносно простий каріотип, що включає в основному диплоїдний набір, за винятком хромосом з ампліфікацією 12q. Збільшення дедиференційованя супроводжується змінами в генотипі і в більшій мірі посиленням 12q локусів, у тому числі HDM2, CDK4 і інших генів. HDM2, локалізований в 12q15, а також CDK4, локалізований в 12q14.1, відіграють важливу роль в процесах онкогенезу, перешкоджаючи супресії пухлинних генів.

В основі сучасної онкологічної хірургії покладено уявлення про абластику, а також поняття футлярності та зональності втручання.

Крім хірургічного методу, під час лікування хворих на ліпосаркому, важлива роль належить ад'ювантній та неоад'ювантній променевої терапії.

У якості першої лінії хіміотерапії використовуються іфосфамід та доксорубіцин, другої та третьої – гемцитабін, доцетаксел, а також препарат трабектедин. Альтернативні терапевтичні стратегії передбачають інгібування білка теплового шоку 90 (Hsp90), використання інгібіторів циклін-залежної кінази 4 (CDK4), CDK4/6 інгібіторів, анти-IGF-1R антитіл, інгібіторів RG7112 та антагоністів MDM2, антиген-специфічної вакцини на основі NY-ESO-1.

Ключові слова: ліпосаркома, молекулярні механізми, хіміотерапія, променева терапія.

Резюме

**И. А. Винниченко,
Ю. В. Москаленко,
А. И. Винниченко,**

Сумской государственной университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007

МИКСОИДНАЯ ЛИПОСАРКОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В структуре онкологической заболеваемости доля липосарком составляет от 10 до 35 % всех сарком мягких тканей. Чаще всего они локализуются на конечностях (60 %) и в забрюшинном пространстве (10–20 %). Липосаркома – одно из самых загадочных злокачественных заболеваний, вокруг которого до сих пор остается много вопросов.

Целью работы является проведение анализа данных научной литературы для установления молекулярных механизмов возникновения липосарком, а также тактики относительно хирургического, химиотерапевтического и лучевого лечения миксоидной липосаркомы.

Миксоидная липосаркома обычно характеризуется t (12; 16) транслокацией или, значительно реже, t (12; 22), кодирующих транскрипцию FUS-CHOP гена, представленную в 40 % злокачественных опухолей жировой ткани. Високодифференцированные липосаркомы имеют относительно простой каріотип, включающий в основном диплоидный набор, за исключением хромосом с амплификации 12q. Увеличение дедифференцировки сопровождается изменениями в генотипе и в большей степени усилением 12q локусов, в том числе HDM2, CDK4 и других генов. HDM2, локализованный в 12q15, а также CDK4, локализованный в 12q14.1, играют важную роль в процессах онкогенеза, препятствуя супрессии опухолевых генов.



В основе современной онкологической хирургии положено представление об абластике, а также понятие футлярности и зональности вмешательства.

Кроме хирургического метода, при лечении больных липосаркомой, важная роль принадлежит адьювантной и неоадьювантной лучевой терапии.

В качестве первой линии химиотерапии используются ифосфамид и доксорубин, второй и третьей – гемцитабин, доцетаксел, а также трабектедин. Альтернативные терапевтические стратегии предусматривают ингибирование белка теплового шока 90 (Hsp90), использование ингибиторов циклин-зависимой киназы 4 (CDK4), CDK4 / 6 ингибиторов, анти-IGF-1R антител, ингибиторов RG7112 и антагонистов MDM2, антиген-специфической вакцины на основе NY-ESO-1.

Ключевые слова: липосаркома, молекулярные механизмы, химиотерапия, лучевая терапия.

Автор, відповідальний за листування: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Вступ

В структурі онкологічної захворюваності частка липосарком складає від 10 до 35 % всіх сарком м'яких тканин [1,2]. Найчастіше вони локалізуються на кінцівках (60 %) та в заочеревинному просторі (10–20 %) [3,4]. Дещо частіше хворіють чоловіки (57 %), середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу – 51 рік [5]. Липосаркома – одне з найзагадковіших злоякісних захворювань, навколо якого досі залишається багато питань. Це стосується як молекулярних механізмів її виникнення, так і тактики стосовно хірургічного, хіміотерапевтичного чи променевого лікування. Вперше про лікування хворого на липосаркому повідомив І.Е. Гаген-Торн на VI з'їзді Російських хірургів у 1906 році [6].

Метою роботи є проведення аналізу даних літератури для встановлення молекулярних механізмів виникнення липосаркоми, а також тактики стосовно хірургічного, хіміотерапевтичного та променевого лікування міксоїдної липосаркоми.

Згідно останньої Класифікації пухлин м'яких тканин (ВООЗ) за 2013 рік, до злоякісних новоутворень жирової тканини відносять: дедиференційовану липосаркому – 8858/3, міксоїдну липосаркому – 8852/3, плеоморфну липосаркому – 8854/3, липосаркому БДУ – 8850/3. У порівнянні з минулою класифікацією за 2002 рік виключені круглоклітинна липосаркома та липосаркома змішаної будови [7,8]. Мікроскопічна діагностика пухлин жирової тканини за рахунок складності розмежування окремих підвидів бластом –

один з найскладніших розділів в онкоморфології [9].

Для планування лікування та визначення прогнозу захворювання важливо встановити ступінь злоякісності липосаркоми. В останній Класифікації пухлин м'яких тканин вказана система FNCLCC для розрахунку суми балів з метою гістологічного визначення ступеня злоякісності:

а) диференціювання пухлини:

1 бал – саркоми, вельми схожі з нормальною зрілою мезенхімальною тканиною дорослого;

2 бали – саркоми з чітко визначеним гістологічним типом;

3 бали – ембріональні і недиференційовані саркоми.

б) число мітозів (визначається на 10 полів зору великого збільшення мікроскопа)

1 бал – 0–9 мітозів,

2 бали – 10–19 мітозів,

3 бали – > 19 мітозів.

в) некрози пухлини

0 балів – немає некрозів,

1 бал – < 50 %,

2 бали – ≥ 50 %.

г) гістологічна ступінь злоякісності (G)

G1 – сума балів 2–3,

G2 – сума балів 4–5,

G3 – сума балів 6–8 [8].

Високодиференційовані і міксоїдні липосаркоми – найбільш поширені (50 % всіх липосарком). Їх клінічний перебіг, у порівнянні з іншими гістологічними типами, більш сприятливий. Для міксоїдних липосарком характерно унікаль-



не синхронне або метасинхронне метастазування в пахвові ділянки та ретроперитонеальний простір, навіть при відсутності легеневого метастазування [10,11]. Вони мають однорідну або слабонеоднорідну структуру через велику кількість позаклітинного міксоїдного матеріалу, що визначає особливий вигляд пухлини під час магнітно-резонансного дослідження [12].

Крім гістологічного підтипу, значну увагу приділяють специфічним пошкодженням пухлинного геному ліпосарком, що виявляється під час проведення молекулярно-генетичного аналізу. В залежності від типу пошкодження геному, пухлини з жирової тканини поділяють на 2 групи: 1) з генетичними дефектами (FUS-DDT3 при міксоїдній ліпосаркомі), 2) з множинними пошкодженнями каріотипу (недиференційована плеоморфна ліпосаркома з анеупloidним каріотипом) [1]. Міксоїдна і круглоклітинна ліпосаркоми зазвичай характеризуються t (12; 16) транслокацією або, значно рідше, t (12; 22), що кодують транскрипцію FUS-CHOP гена, представлену в 40 % ліпосарком. CHOP є негативним фактором транскрипції і регулятором СААЕ-зв'язуючого білка, що відповідає за адипогенез. Високодиференційовані ліпосаркоми мають відносно простий каріотип, що включає в основному диплоїдний набір, за винятком хромосом з ампліфікацією 12q. Збільшення дедиференціювання супроводжується змінами в генотипі і в більшій мірі посиленням 12q локусів, у тому числі HDM2, CDK4 і інших генів. HDM2, локалізований в 12q15, а також CDK4, локалізований в 12q14.1, відіграють важливу роль в процесах онкогенезу, перешкоджаючи супресії пухлинних генів [13,14].

Онкогенез – це багатоетапний процес, пов'язаний, в основному, з активацією онкогенів і/або інактивацією пухлинних супресорів генів. Проте, щодо ліпосаркоми він ще мало вивчений. У попередніх дослідженнях повідомлялося про молекулярні порушення, такі як ампліфікація гена MDM2 і надлишкова експресія білка MDM2. Доведено, що вони є основною причиною розвитку дедиференційованої ліпосаркоми [16], а наявність онкогенів HRAs, MYC і гена-супресора пухлин TP53, навпаки, не може відігравати важливу роль в етіології ліпосаркоми. В той же час експресія активного AKT2 в мезенхімальних клітинах-попередниках вказує на розвиток високодиференційованої ліпосаркоми [15]. Нещодавнє дослідження показало, що при активації PIK3CA мутації були виявлені у 14 %

ліпосарком. PIK3CA – це гени, які кодують білки p110a PIK3, що являються гетеродимерними молекулами та складаються з регуляторної та каталітичної субодиниць. Саме PIK3CA були виявлені в ліпосаркомах. Наявність цієї мутації має прямий корелятивний зв'язок з активацією AKT (приймає участь в інгібуванні апоптозу, експресії генів виживання, трансляції білка, процесах росту клітин і проліферації) та несприятливим клінічним прогнозом. За даними інших досліджень, активація AKT і MTOR була помічена і в зразках ліпосарком без PIK3CA-мутації [16].

Базисним лікуванням хворих на ліпосаркому залишається хірургічне втручання. В якості основного методу воно використовується при наявності резектабельних первинних викодиференційованих пухлин (T1a) з негативними краями. Застосовують також комбіноване та комплексне лікування [17].

В основі сучасної онкологічної хірургії покладено уявлення про абластику, а також поняття футлярності та зональності втручання, що ґрунтується на знанні факту, що злоякісна пухлина до певного часу поширюється в межах м'язово-фасціальної піхви. Операція з урахуванням футлярності означає видалення пухлини разом зі стінками м'язово-фасціального футляра, в якому спостерігається ріст пухлини. Строго дотримуватися такого підходу при видаленні більшості пухлин складно, а іноді практично неможливо. Там, де принцип футлярності в повній мірі не можна реалізувати, він доповнюється поняттям про зональність, коли пухлина видаляється зі стінками свого м'язово-фасціального футляра в тій зоні, що оточує пухлину, в якій це хірургічно здійснено. При цьому всі операції поділяються на радикальні, умовно-радикальні, нерадикальні та паліативні.

Крім хірургічного методу, під час лікування хворих на ліпосаркому, важлива роль належить променевої терапії. В Massachusetts General Hospital (MGH) після видалення великих пухлин дають широкими полями СВД 50 Гр (РВД 1,8–2,0 Гр), а потім вузькими на ложе пухлини ще 10–16 Гр [18]. В M.D.Andersen Cancer Center (M.D.ACC) використовується СВД 60 Гр (РВД 2 Гр) при наявності негативних країв резекції, при позитивних – 64–66 Гр. Крім того, вважається доцільним використовувати неоад'ювантну променеви терапію для лікування ліпосарком [19]. Однак, досі немає загальновищаної точки зору про те, в яких випадках доці-



льний ад'ювантний, а в яких – неоад'ювантний режим. Післяопераційне опромінення використовують значно частіше. Згідно даних канадського багатоцентрового дослідження [20], променева терапія у 18 % хворих запобігає розвитку місцевого рецидиву, а також у сім разів зменшує ймовірність локальних рецидивів у пацієнтів з позитивними післяопераційними краями протягом 5 років. Ризик місцевого рецидиву протягом 5 років після неоад'ювантної або ад'ювантної променевої терапії складає 8 % [21].

Доведена чутливість ліпосаркоми до хіміотерапії [22], хоча за деякими даними, застосування комбінованих схем 1-ї лінії хіміотерапії з одночасним використанням іфосфаміду і доксорубіцину виправдано при м'язовому типі сарком і не доцільне за наявності інших гістологічних варіантів [23]. Загалом, дослідники дійшли висновку, що лише міксоїдний варіант ліпосаркоми чутливий до хіміотерапії, а всі інші підтипи – хіміорезистентні. Пропонується використовувати хіміотерапію лише для лікування неоперабельних міксоїдних та плеоморфних ліпосарком [24].

Загально визнаним фактом в даний час є відсутність переваг комбінацій цитостатиків перед монотерапією доксорубіцином по відношенню до загального періоду виживання хворих. За результатами міжнародного дослідження, результати якого були представлені у Відні (2012 ESMO Congress), ефективність комбінованого режиму вдвічі перевершила аналогічний показник у порівнянні з монотерапією доксорубіцином. В той же час медіана загальної виживаності хворих в обох групах була приблизно однаковою. Результати проведеного дослідження ще раз довели неможливість збільшення виживаності хворих на дисеміновані форми шляхом використання комбінацій цитостатиків [1].

До складу другої та третьої лінії хіміотерапії включають гемцитабін, доцетаксел, а також препарат трабектедин [25]. Трабектедин являється доволі вивченим препаратом для лікування хворих на міксоїдну ліпосаркому. Це алкалоїд природного (морського) походження, виділений з карибського оболочника (*Ecteinascidia turbinata*). Механізм дії препарату спрямований на порушення процесів транскрипції і репарації ДНК, що приводить до пригнічення клітинної проліферації. Завдяки трабектедину досягають об'єктивної відповіді у 8 % та стабілізації процесу у 41 % пацієнтів, медіана загальної вижи-

ваності хворих складає 13,9 місяців [26]. Міксоїдна ліпосаркома має пошкодження геному у вигляді анеуплоїдного каріотипу. За даними деяких вчених, трабектедин призводить до підвищення ступеня диференціювання пухлинних клітин, що й пояснює клінічний ефект [27].

В останнє десятиріччя зросло розуміння різних генетичних і молекулярних аберацій в ліпосаркомах, що призвело до розробки нових альтернативних терапевтичних стратегій. Одна з них передбачає інгібування білка теплового шоку 90 (Hsp90), який гіперекспресується в ліпосаркомах [28].

Дуже актуальним є використання інгібіторів циклін-залежної кінази 4 (CDK4) для лікування хворих на високодиференційовані та дедиференційовані ліпосаркоми. CDK4 виявляється у 90 % хворих. Проведене рандомізоване клінічне дослідження показало збільшення безрецидивного періоду у хворих на ці гістологічні типи сарком. Результати були представлені на 48-му Щорічному мітингу Американського товариства клінічної онкології (Чикаго, Іллінойс, 1–5 червня 2012 року). CDK6 має ефект подібний до CDK4, тому з часом з'явився CDK4/6 інгібітор Палбоцикліб, який став ще одним таргетним препаратом для лікування хворих на ліпосаркому [29].

На розвиток злоякісних пухлин з жирової тканини впливає інсуліноподібний фактор росту. В дослідженні II фази по вивченню дії препарату цексутумумаб (анти-IGF-1R антитіла) ІМС-A12 у пацієнтів з метастатичною формою саркоми м'яких тканин медіана виживаності склала 12,1 місяців для ліпосарком [30].

У хворих на дедиференційовані ліпосаркоми було знайдено знижений рівень гена-супресора p53, який грає значну роль в профілактиці злоякісної трансформації. При неоад'ювантному лікуванні використовується інгібітор RG7112 та антагоніст MDM2 (високий рівень експресії MDM2 блокує p53 транскрипцію). Після їх застосування у 5 % пацієнтів спостерігалася часткова регресія, а у 70 % – стабілізація [31].

У частини хворих на міксоїдну ліпосаркому виявлено високий рівень експресії раково-ембріонального антигену (NY-ESO-1). Доведено, що *in vitro* виникає імунна відповідь на введення антиген-специфічної вакцини на основі NY-ESO-1 [32].

Прогноз для пацієнтів є досить неоднозначним. 5-річний безрецидивний та загальний період виживаності пацієнтів, що хворіють на міксо-



їдну ліпосаркому, складає 63,5 % та 79,4 % відповідно. За методом аналізу виживаності Каплана-Майєра доведено, що показники 5-річного безрецидивного періоду значно гірші у пацієнтів з високодиференційованими пухлинами у порівнянні з низькодиференційованими (16,9 % проти 65,7 %). 5-річний загальний період виживаності пацієнтів з високо- та низькодиференційованими пухлинами складає 47,8 % та 83,5 % відповідно.

Більш сприятливий прогноз мають хворі, у яких ліпосаркома розташована в паховій/генітальній ділянці (80,8 %) та кінцівках (64,8 % для верхніх і 77,8 % для нижніх кінцівок). Значно гірший прогноз мають пацієнти з пухлинами тулуба, включаючи заочеревинні, внутрішньочеревні та пухлини грудної порож-

нини (41,8 %, 46,4 % та 40,1 % відповідно). Медіана 5-річного безрецидивного періоду для ліпосарком групи тулуба складає 3,3 роки проти 9,9 років групи кінцівок (пахові/генітальні, верхні/нижні кінцівки, голова/шия). Подібні дані отримані і для 5-річної загальної виживаності пацієнтів, коли медіана для групи тулуба складає 10,9 років у порівнянні з 15,2 роками групи кінцівок. Загалом, прямий зв'язок з поганим прогнозом мають пухлини групи тулуба та високодиференційовані ліпосаркоми. Не виявлено істотного зв'язку з ризиком рецидиву пухлини та смертності в залежності від діаметру пухлини, статі та віку пацієнта, проведеної ад'ювантної терапії чи статусу країв резекції [33].

Висновки

Молекулярними причинами виникнення ліпосаркоми можуть бути генетичні дефекти та множинні пошкодження каріотипу. Міксоїдна і круглоклітинна ліпосаркоми зазвичай характеризуються t (12; 16) транслокацією або, значно рідше, t (12; 22), що кодуєть транскрипцію FUS-CHOP гена. Ампліфікація гена MDM2 і надлишкова експресія білка MDM2 є основною причиною розвитку дедиференційованої, в той час як експресія активного AKT2 в мезенхімальних клітинах-попередниках вказує на розвиток високодиференційованої ліпосаркоми. Ще одним, хоча і не обов'язковим, молекулярним механізмом розвитку ліпосарком може бути наявність PIK3CA мутації.

Базисним методом лікування хворих на ліпосаркому залишається хірургічне втручання з дотриманням правил абластики, а також футлярності та зональності втручання.

Післяопераційне опромінення використову-

ють значно частіше, хоча досі немає загальнови-знаної точки зору про те, в яких випадках доцільний ад'ювантний, а в яких – неoad'ювантний режим. СВД складає 60–66 Гр в залежності від наявності позитивних чи негативних країв резекції.

Лише міксоїдний варіант ліпосаркоми чутливий до хіміотерапії, а всі інші підтипи – хіміорезистентні. В якості 1-ї лінії хіміотерапії використовують іфосфамід і доксорубіцин, 2-ї та 3-ї – гемцитабін, доцетаксел, трабектедин. Доведено неможливість збільшення виживаності хворих на дисеміновані форми шляхом використання комбінацій цитостатиків.

Альтернативні терапевтичні стратегії передбачають інгібування білка теплового шоку 90 (Hsp90), використання інгібіторів циклін-залежної кінази 4 (CDK4), CDK4/6 інгібіторів, анти-IGF-1R антитіл, інгібіторів RG7112 та антагоністів MDM2, антиген-специфічної вакцини на основі NY-ESO-1.

References (список літератури)

1. Semenova A. [Principles of cytostatic therapy soft tissue sarcoma (neoadjuvant, adjuvant, curative, perfusion)]. *Pract. Oncol.* 2013;14(2):112–21
2. Rizer M, Singer AD, Edgar M, Jose J, Subhawong TK. The histological variants of liposarcoma: predictive MRI findings with prognostic implications, management, follow-up, and differential diagnosis. *Skeletal Radiol.* 2016;45(9):1193–204.
3. Grasso, Marino, Battalico. A case of myxoid liposarcoma of the retroperitoneum: a challenging tumour for diagnosis and treatment. *Case Rep. Surg.* 2014;2014:572805.
4. Navin Noushad S, Rajaraman R. Subbiah Shanmugam Primary lesser sac myxoid liposarcoma: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016;24:10–3.
5. de Vreeze RS, de Jong D, Nederlof PM, Ariaens A, Tielen IH et al. Added Value of Molecular Biological Analysis in Diagnosis and Clinical Management of Liposarcoma: A



- 30-Year Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:686–693.
6. Rasulov RI, Dvornichenko VV, Muratov AA et al. [Retroperitoneal tumor: Past and Present]. *Siberian Med. J.* 2015;7(2):5–14.
 7. WHO Classification of Tumours. of Soft Tissue and Bone / Eds. C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P.C.W. Hogendoorn, F.Mertens. Lyon: IARC Press, 2013.
 8. Matsko DІe. [Modern concepts of morphological classification of soft tissue sarcoma and practical impotence]. *Pract. Oncol. J.* 2013;14(2):77–86.
 9. Hoffman A., Ghadimi M.P.H., Demicco E.G. et al. Localized and Metastatic Myxoid/Round Cell Liposarcoma. Clinical and Molecular Observations. *Cancer.* 2013;119:1868–1877.
 10. Crago AM, Singer S. Clinical and molecular approaches to well differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Curr Opin Oncol.* 2011;23:373–8.
 11. Mankin HJ, Hornicek FJ Diagnosis, classification, and management of soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 2005;12:5–21.
 12. Barile A, Zugaro L, Catalucci A, Caulo M, Di Cesare E, et al. Soft tissue liposarcoma: histological subtypes, MRI and CT findings. *Radiol Med.* 2002;104(3):140–9.
 13. Aragon-Ching JB, Maki RG. Treatment of Adult Soft Tissue Sarcoma: Old Concepts, New Insights, and Potential for Drug Discovery. *Cancer Investigation.* 2012;30:300–308.
 14. Italiano A, Cardot N, Dupre F et al. Gains and complex rearrangements of the 12q13–15 chromosomal region in ordinary lipomas: the “missing link” between lipomas and liposarcomas? *International Journal of Cancer.* 2007;121(2):308–315.
 15. Chen E. Pathogenesis of Sarcomas. *Diagn Pathol Open J.* 2016;1(1):1–2
 16. Shang G, Hector L, Kenneth C. et al. Synergistic Effects of Targeted PI3K Signaling Inhibition and Chemotherapy in Liposarcoma. *PLOS ONE.* 2014;9(4):1–8
 17. Manji GA, Schwartz GK. Managing Liposarcomas: Cutting Through the Fat. *J Oncol Pract.* 2016;12(3):221–7.
 18. Spiro IJ, Suit HD, Rosier RN, Sahasrabudhe DM. Soft tissue Sarcoma In: Rubin Ph, editor. Clinical Oncology. 8th.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001;615–31.
 19. Ballo MT, Zagars GK. The Soft tissue In: Cox J.D, editor. Radiation Oncology. 8th. ed. St. Louis: Mosby; 2003;884–911.
 20. O’Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in softtissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2235–2241.
 21. Fritchie KJ, Nowacki AS. A single institution analysis of recurrence in myxoid liposarcoma. *J. Solid Tumors.* 2013;3(4):44–52.
 22. Spiro IJ, Suit HD, Rosier RN, Sahasrabudhe DM. Soft tissue Sarcoma In: Rubin Ph, editor. Clinical Oncology. 8th.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001;615–31.
 23. Lorigan P., Verweij J., Pupai Z. et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standarddose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: an EORTCSTBSG study *J. Clin. Oncol.* 2007;25:3144–3150.
 24. Katz D, Boonsirikamchai P, Choi H. Efficacy of first–line doxorubicin and ifosfamide in myxoid liposarcoma. *Clin. Sarcoma Res.* 2012;2(2)
 25. Garcia del Muro X, Lopez Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma; a Spanish group for research on sarcomas study. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:2528–2533.
 26. Delalogue S, Yovine A, Taamma A. et al. Ecteinascidin743: a marinederived compound in advanced, pretreated sarcoma patients – preliminary evidence of activity. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:1248–1255.
 27. Forni C, Minuzzo M, Viridis E et al. Trabectedin (ET743) promotes differentiation in myxoid liposarcoma tumors. *Mol. Cancer Ther.* 2009;8:449–457.
 28. Safavi S, Järnum S, Vannas C et al. HSP90 inhibition blocks ERBB3 and RET phosphorylation in myxoid/round cell liposarcoma and causes massive cell death in vitro and in vivo. *Oncotarget.* 2016;7(1):433–445.
 29. Charles J. Sherr, David Beach, Geoffrey I. Shapiro Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer Discov.* 2016;6(4):353–67.
 30. Schöffski P, Adkins D, Blay J.Y, Gill T, Elias AD, Rutkowski P. et al. An open-label, phase



- 2 study evaluating the efficacy and safety of the anti-IGF-1R antibody cixutumumab in patients with previously treated advanced or metastatic soft-tissue sarcoma or Ewing family of tumours. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3219–28.
31. Ray-Coquard I.L., Blay J., Italiano A. et al. 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. *The Lancet Oncology*. 2012.;13 (11):1133–1140.
32. Pollack SM, Loggers ET, Rodler ET, Cassian Y, Robin L. Jones Immune-based therapies for sarcoma. *Sarcoma* 2011; art. 438940
33. Jung Y, Yoon S, Hyang K. et al. Prognostic Model to Predict Survival Outcome for Curatively Resected Liposarcoma: A Multi-Institutional Experience. *J Cancer*. 2016;7(9):1174–1180.

(received 28.11.2016, published online 29.12.2016)

(одержано 28.11.2016, опубліковано 29.12.2016)

