

Tłuszczakomięsak (liposarcoma)

Obraz patologiczny

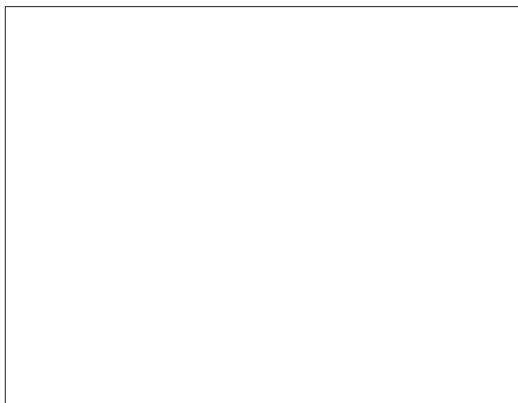
Tomasz Tuziak

Wśród guzów o różnicowaniu tłuszczowym wyróżnia się nowotwory łagodne, nowotwory o złośliwości pośredniej i nowotwory złośliwe. Grupę guzów o złośliwości pośredniej tworzy wysokodojrzały tłuszczakomięsak (well differentiated liposarcoma). Do grupy guzów złośliwych zalicza się: tłuszczakomięsaka myksoidnego (myxoid liposarcoma), tłuszczakomięsaka okrągłokomórkowego (round cell liposarcoma), tłuszczakomięsaka odróżnicowanego (dedifferentiated liposarcoma) i tłuszczakomięsaka pleomorficznego (pleomorphic liposarcoma) [1].

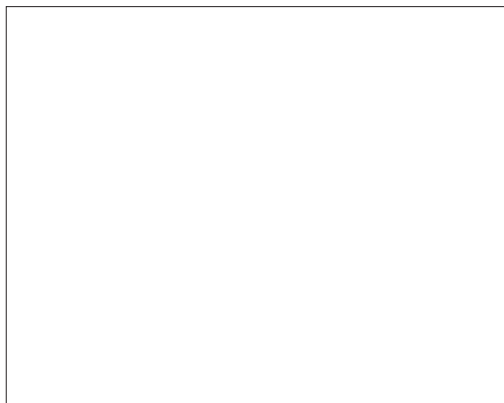
Well-differentiated liposarcoma to najczęstsza postać tłuszczakomięsaka dorosłych. Nowotwór ten występuje najczęściej w 6 i 7 dekadzie życia. Dwie najczęstsze lokalizacje to tkanki głębokie kończyn i przestrzeń zaotrzewnowa, gdzie nowotwór może osiągać duże rozmiary [2]. Wysokodojrzałe tłuszczakomięsaki, nazywane też atypowymi guzami tłuszczowymi (atypical lipomatous tumors), to guzy miejscowo złośliwe, dające liczne wznovy miejscowe, ale pozbawione zdolności tworzenia przerzutów [3,4].

Mikroskopowo zbudowane są z wysoko dojrzałych komórek tłuszczowych, czym bardzo przypominają łagodne tłuszczaki (lipoma) [5-7]. Cechą różniącą jest obecność pojedynczych rozsianych komórek z nadbarwliwymi (hiperchromatycznymi) jądrami [3]. Komórki te mają tendencję do gromadzenia się w pobliżu przegród łącznotkankowych i w większości przypadków są łatwe do odnalezienia (ryc.1). Czasem jednak guz może być zbudowany z rozległych pól dojrzałej tkanki tłuszczowej będącej nie do odróżnienia od łagodnego tłuszczaka. W takim przypadku tylko skrupulatna ocena preparatów histologicznych może doprowadzić do znalezienia pojedynczych atypowych komórek mięsaka [5-8].

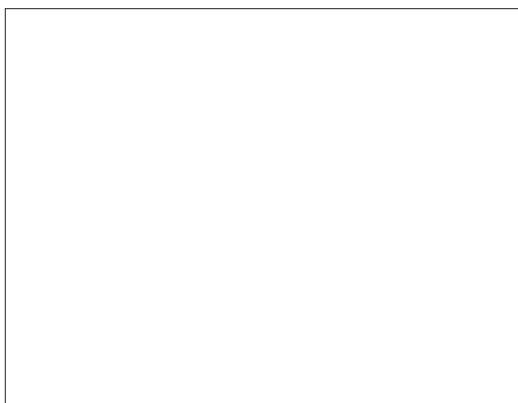
W 5-15% przypadków wysokodojrzały tłuszczakomięsak traci fenotyp tkanki tłuszczowej i po wielokrotnych wznowach ulega progresji do mięsaka o wysokim stopniu złośliwości (high-grade sarcoma) (ryc. 2). Proces ten nazywamy odróżnicowaniem. Fenomen odróżnicowania jest dobrze udokumentowanym zjawiskiem, które poza guzami tłuszczowymi występuje także w wielu innych nowotworach, takich jak chondrosarcoma, parosteal osteosarcoma czy dermatofibrosarcoma protuberans [9]. Odróżnicowany komponent najczęściej przybiera fenotyp przypominający malignant fibrous histiocytoma, ale odróżnicowanie w kierunku innego nowotworu np. w high-grade osteosarcoma, leiomyosarcoma czy rhabdomyosarcoma także jest spotykane



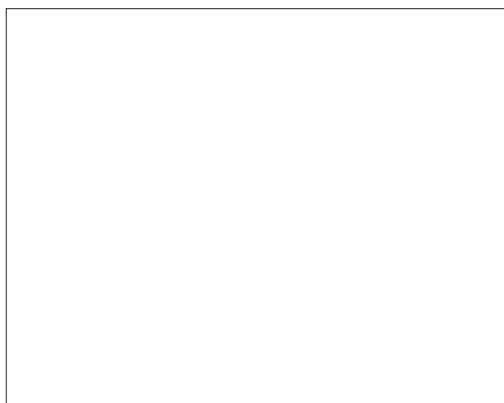
Rycina 1. Obraz histologiczny well-differentiated liposarcoma. W utkaniu przypominającym dojrzałą tkankę tłuszczową znajdują się pojedyncze lipoblasty. W przegrodzie łącznotkankowej widać pojedyncze atypowe komórki wrzecionowate.



Rycina 2. Obraz histologiczny dedifferentiated liposarcoma. Dolny prawy róg zdjęcia przedstawia zachowane utkanie wysokodojrzałej postaci liposarcoma. W górnej części zdjęcia odróżnicowany komponent niskozróżnicowanego mięsaka (high-grade sarcoma) ma wygląd podobny do MFH.



Rycina 3. Obraz histologiczny myxoid liposarcoma. Monotonna populacja prymitywnych komórek mezenchymalnych wykazujących oznaki wczesnych etapów lipogenezy. Uwagę zwraca sieć zakrzywionych naczyń.



Rycina 4. Obraz histologiczny pleomorphic liposarcoma. Pleomorficzny nowotwór o dużym stopniu złośliwości. Komórki wykazują cechy lipogenezy pod postacią licznych wakuoli cytoplazmatycznych modelujących jądra komórkowe.

[2,10]. Odróżnicowana postać liposarcoma zachowuje się jak w pełni złośliwy mięsak [11,12] i najczęściej występuje w przestrzeni zaotrzewnowej.

Cytogenetycznie, wysokodojrzała postać tłuszczakomięsaka charakteryzuje się obecnością dodatkowego chromosomu kolistego (supernumerary ring chromosome) powstającego najczęściej z amplifikowanego regionu q14-15 chromosomu 12 [8,13,14]. Amplifikowany region zawiera sekwencje wielu genów, wśród których najczęściej reprezentowane są *MDM2*, *SAS*, *CDK4* i *HMGI-C* [15,16].

Tłuszczakomięsak myksoidny i okrągłokomórkowy (myxoid i round cell liposarcoma) to mięsaki o lokalizacji w tkankach miękkich kończyn. Najczęstszą pojedynczą lo-

kalizacją jest udo. Charakterystyczną cechą tych guzów jest zdolność dawania przerzutów do nietypowych miejsc, np. przestrzeni zaotrzewnowej, co klinicznie daje obraz metachronicznej lub synchronicznej choroby wieloogniskowej [4,17]. Mikroskopowo tłuszczakomięsak myksoidny (myxoid liposarcoma) zbudowany jest z prymitywnych mezenchymalnych komórek wykazujących wczesne etapy lipogenezy i mniej licznych dojrzałych komórek tłuszczowych ułożonych w myksoidnym podścielisku [18]. Rozbudowana sieć pozaginanych naczyń jest także bardzo charakterystyczną cechą mikroskopową (ryc. 3). Tłuszczakomięsak okrągłokomórkowy (round cell liposarcoma) reprezentuje progresję wariantu myksoidnego i dlatego nazywany jest czasem wariantem bogatokomórkowym postaci myksoidnej. Mikroskopowo charakteryzuje się obecnością gęsto upakowanych prymitywnych komórek mezenchymalnych. W typowym guzie obszary bogatokomórkowe leżą przemieszane z obszarami myksoidnymi. Utkanie bogatokomórkowe stanowiące ponad 5% guza świadczy o gorszym rokowaniu. Guzy zbudowane całkowicie z utkania bogatokomórkowego są rzadkie [19-21].

Postacie myksoidna i bogatokomórkowa charakteryzują się specyficzną translokacją t(12;16) (q13;p11), której następstwem jest powstanie chimerycznego genu *CHOP-TLS* [22,23]. W około 10% przypadków spotykana jest alternatywna translokacja t(12;22) (q13;q12), która łączy geny *CHOP* i *EWS* [24,25].

Postać pleomorficzna (pleomorphic liposarcoma) jest najrzadszą postacią tłuszczakomięsaka i stanowi poniżej 10% wszystkich złośliwych guzów tłuszczowych. Jest to mięsak o dużym stopniu złośliwości i najczęstszej lokalizacji w kończynach. Jego utkanie charakteryzuje się obecnością dużych pleomorficznych komórek o różnicowaniu tłuszczowym. Poza tym swoim wyglądem mikroskopowym przypomina malignan fibrous histiocytoma (ryc. 4). Guz ten nie wykazuje charakterystycznych zmian cytogenetycznych [26].

Piśmiennictwo

1. Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Enzinger FM. Variants of liposarcoma. *Am J Surg Pathol*, 1995; 19: 605-606; author reply 606-608.
2. Weiss SW, Rao VK. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation". *Am J Surg Pathol*, 1992; 16: 1051-1058.
3. Enzinger FM, Winslow DJ. Liposarcoma. A study of 103 cases. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*, 1962; 335: 367-388.
4. Gustafson P, Rydholm A, Willen H i wsp. Liposarcoma: a population-based epidemiologic and prognostic study of features of 43 patients, including tumor DNA content. *Int J Cancer*, 1993; 55: 541-546.
5. Digregorio F, Barr RJ, Fretzin DF. Pleomorphic lipoma. Case reports and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol*, 1992; 18: 197-202.
6. Shmookler BM, Enzinger FM. Pleomorphic lipoma: a benign tumor simulating liposarcoma. A clinicopathologic analysis of 48 cases. *Cancer*, 1981; 47: 126-133.
7. Azzopardi JG, Iocco J, Salm R. Pleomorphic lipoma: a tumour simulating liposarcoma. *Histopathology*, 1983; 7: 511-523.
8. Rosai J, Akerman M, Dal Cin P i wsp. Combined morphologic and karyotypic study of 59 atypical lipomatous tumors. Evaluation of their relationship and differential diagnosis with other adipose tissue tumors (a report of the CHAMP Study Group). *Am J Surg Pathol*, 1996; 20: 1182-1189.
9. Bertoni F, Bacchini P, Staals EL i wsp. Dedifferentiated parosteal osteosarcoma: the experience of the Rizoli Institute. *Cancer*, 2005; 103: 2373-2382.
10. McCormick D, Mentzel T, Beham A i wsp. Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol*, 1994; 18: 1213-1223.
11. Salzano RP, Jr., Tomkiewicz Z, Africano WA. Dedifferentiated liposarcoma with features of rhabdomyosarcoma. *Conn Med*, 1991; 55: 200-202.

12. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR i wsp. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*, 1997; 21: 271-281.
13. Fletcher CD, Akerman M, Dal Cin P i wsp. Correlation between clinicopathological features and karyotype in lipomatous tumors. A report of 178 cases from the Chromosomes and Morphology (CHAMP) Collaborative Study Group. *Am J Pathol*, 1996; 148: 623-630.
14. Mandahl N, Akerman M, Aman P i wsp. Duplication of chromosome segment 12q15-24 is associated with atypical lipomatous tumors: a report of the CHAMP collaborative study group. *CHromosomes And MorPhology*. *Int J Cancer*, 1996; 67: 632-635.
15. Binh MB, Sastre-Garau X, Guillou L i wsp. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol*, 2005; 29: 1340-1347.
16. Shimada S, Ishizawa T, Ishizawa K i wsp. The value of MDM2 and CDK4 amplification levels using real-time polymerase chain reaction for the differential diagnosis of liposarcomas and their histologic mimickers. *Hum Pathol*, 2006; 37: 1123-1129.
17. Kilpatrick SE, Doyon J, Choong PF i wsp. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases. *Cancer*, 1996; 77: 1450-1458.
18. Bolen JW, Thorning D. Benign lipoblastoma and myxoid liposarcoma: a comparative light- and electron-microscopic study. *Am J Surg Pathol*, 1980; 4: 163-174.
19. Evans HL. Liposarcoma: a study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol*, 1979; 3: 507-523.
20. Bolen JW, Thorning D. Liposarcomas. A histogenetic approach to the classification of adipose tissue neoplasms. *Am J Surg Pathol*, 1984; 8: 3-17.
21. Fukuda T, Oshiro Y, Yamamoto I i wsp. Long-term follow up of pure myxoid liposarcomas with special reference to local recurrence and progression to round cell lesions. *Pathol Int*, 1999; 49: 710-715.
22. Tallini G, Akerman M, Dal Cin P i wsp. Combined morphologic and karyotypic study of 28 myxoid liposarcomas. Implications for a revised morphologic typing, (a report from the CHAMP Group). *Am J Surg Pathol*, 1996; 20: 1047-1055.
23. Antonescu CR, Elahi A, Humphrey M i wsp. Specificity of TLS-CHOP rearrangement for classic myxoid/round cell liposarcoma: absence in predominantly myxoid well-differentiated liposarcomas. *J Mol Diagn*, 2000; 2: 132-138.
24. Panagopoulos I, Mandahl N, Ron D i wsp. Characterization of the CHOP breakpoints and fusion transcripts in myxoid liposarcomas with the 12;16 translocation. *Cancer Res*, 1994; 54: 6500-6503.
25. Kuroda M, Ishida T, Horiuchi H i wsp. Chimeric TLS/FUS-CHOP gene expression and the heterogeneity of its junction in human myxoid and round cell liposarcoma. *Am J Pathol*, 1995; 147: 1221-1227.
26. Downes KA, Goldblum JR, Montgomery EA i wsp. Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathologic analysis of 19 cases. *Mod Pathol*, 2001; 14: 179-184.

Biologia molekularna

Janusz Limon

Tłuszczakomięsak dobrze zróżnicowany (liposarcoma bene differentiatum, well differentiated liposarcoma – WDLPS)

Cytogenetyka

Wyniki badań cytogenetycznych wykazują obecność dodatkowych chromosomów pierścieniowych, dużych chromosomów markerowych oraz małych chromosomów dmin w ok. 80% guzów [1] [ryc. 5]. Charakterystyczne są także fuzje telo-

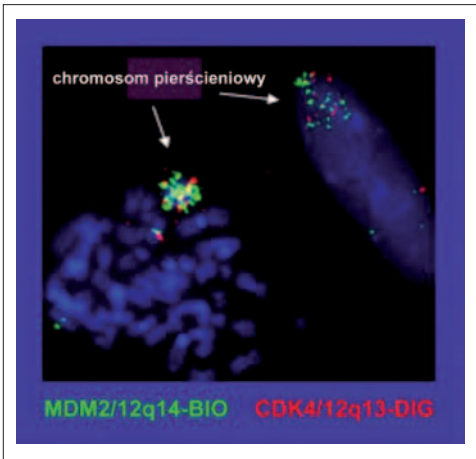


Rycina 5. Karyotyp tetraploidalnego guza tłuszczakomięsaka dobrze zróżnicowanego. Strzałki wskazują klonalne chromosomy pierścieniowe. Pozostałe zmiany strukturalne chromosomów są nieklonalne.

meryczne polegające na łączeniu się ze sobą końców (telomerów) różnych chromosomów. Zdarza się dość często, że w jednym guzie nowotworowym występują komórki, gdzie obok 46 prawidłowych chromosomów, występuje pojedynczy chromosom pierścieniowy albo duży chromosom markerowy, ewentualnie oba razem. W innych komórkach tego samego guza obok powyższych zmian mogą występować fuzje telomeryczne i/lub pojedyncze aberracje strukturalne lub liczbowe.

Molekularna cytogenetyka i genetyka

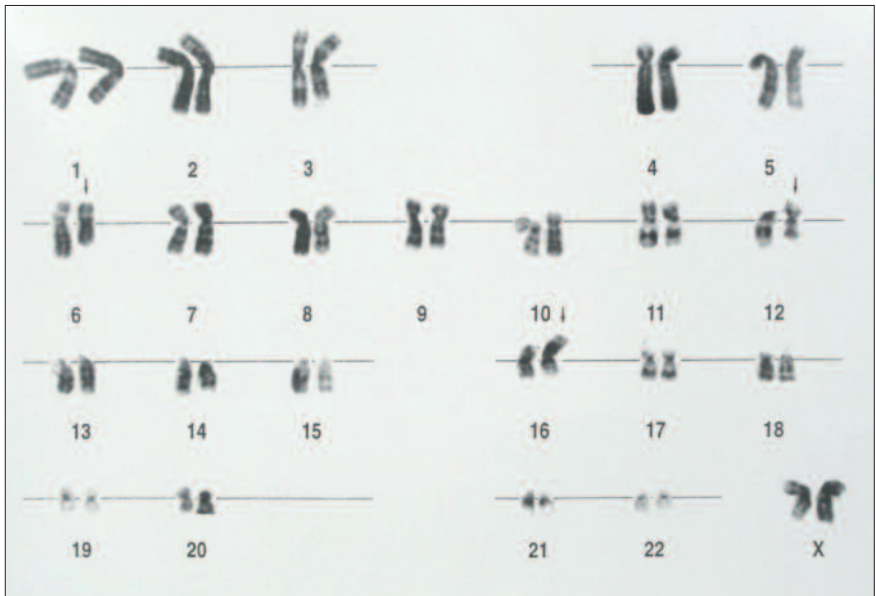
Zastosowanie różnych metod cytogenetyki molekularnej, takich jak FISH czy CGH wykazało, że zarówno chromosomy pierścieniowe, jak i duże chromosomy markerowe zbudowane są z amplifikowanych, czyli zwielokrotnionych liczby kopii fragmentów chromosomów, głównie 12q14-15, 12q21-22 oraz 1q21-25 [2]. Bardziej precyzyjne wyniki badań molekularnych tych fragmentów wykazały, że amplifikacji ulega najczęściej gen *MDM2* (zlokalizowany w 12q14-15) i często koamplifikacji ulegają sąsiadujące z nim geny *SAS*, *CDK4* i *HMG2A* [3] (ryc. 6). Ponieważ amplifikacja 12q14-15 nie występuje w łagodnych tłuszczakach, wykrycie tej zmiany pomaga w diagnostyce dobrze zróżnicowanych tłuszczakomięsaków. Cechą charakterystyczną tych ostatnich guzów jest także obecność mikrojąder zbudowanych z amplifikowanych fragmentów chromosomowych, mostków anafazowych w dzielących się komórkach oraz nieprawidłowości w strukturze otoczki jądrowej. Ostatnio zwrócono uwagę na dodatkowe kopie chromosomu 13q jako wyznacznika złego rokowania.



Rycina 6. Dwukolorowy FISH chromosomu pierścieniowego w tłuszczakomięśaku dobrze zróżnicowanym. Zastosowano znakowane sondy genu *MDM2* (zielony kolor) i *CDK4* (czerwony kolor). Strzałki wskazują na chromosomom pierścieniowy zawierający liczne kopie powyższych genów. (Dzięki uprzejmości M. Dębiec-Rychter.)

Tłuszczakomięśak śluzowaty (liposarcoma myxoides, myxoid liposarcoma – LPS) oraz okrągłokomórkowy (liposarcoma globocellulare, round-cell liposarcoma)

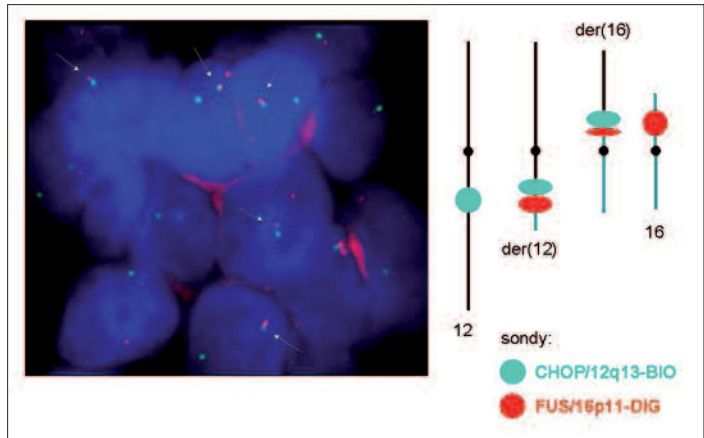
Cytogenetyka i genetyka molekularna
 W ponad 90% guzów występuje wysoce swoista translokacja chromosomowa $t(12;16)(q13;p11)$ [4] (ryc. 7). Rzadko obserwuje się wariant tej translokacji $t(12;22)(q13;q12)$. Translokacja między chromosomami 12 i 16 prowadzi do powstania genu fuzyjnego zbudowanego z *FUS* zlokalizowanego w 16p11 (poprzednia nazwa *TLS*) oraz *DDIT3* zlokalizowanego w 12q13 (poprzednia nazwa *CHOP*). W zależności od umiejscowienia pęknięcia w genie *DDIT3* wyróżnia się trzy główne typy genu fuzyjnego, nie odnotowano jednak związku między występowaniem poszczególnych typów a rokowaniem. Wstępne badania wykazały natomiast, że typ fuzji może mieć związek z odpowiedzią na leczenie trabektedyną (Yondelis, PharmaMar) [5]. Białko fuzyjne *FUS/DDIT3* wykazuje cechy czynnika transkrypcyjnego (łączy się z RNA i aktywuje ekspresję genów) i prawdopodobnie ma związek



Rycina 7. Karyotyp tłuszczakomięśaka śluzowatego. Strzałki wskazują swoistą translokację $t(12;16)(q13;p11)$ oraz aberrację wtórną – delecję terminalną chromosomu 6.

z patogenezą tłuszczakomięsaków śluzowatych. Zarówno translokacja chromosomowa $t(12;16)(q13;p11)$ jak i gen fuzyjny *FUS/DDIT3* mogą być wykrywane odpowiednio w jądrach interfazowych komórek (technika FISH) (ryc. 8) oraz w RNA izolowanym ze świeżych lub utrwalonych tkanek guza (metoda RT-PCR), co pozwala na szybką i precyzyjną diagnostykę tych guzów nowotworowych [6].

Podczas progresji guza obserwuje się często translokację $der(16)t(1;16)$, która stanowi wtórną aberrację chromosomową, pojawiającą się także w innych mięśniakach.



Rycina 8. Dwukolorowy FISH interfazowy tłuszczakomięsaka śluzowego. Zastosowano sondy genu CHOP (obecna nazwa DDIT3 - kolor zielony) oraz genu FUS (kolor czerwony). Strzałki wskazują na obecność genu fuzyjnego w jądrach interfazowych. (Dzięki uprzejmości dr M. Dębiec-Rychter.)

Tłuszczakomięsak odróżnicowany (liposarcoma dedifferentiatum, dedifferentiated liposarcoma – DPLS)

Molekularna cytogenetyka i genetyka

Podobnie jak w dobrze zróżnicowanym tłuszczakomięsaku w komórkach odróżnicowanego tłuszczakomięsaka obserwuje się występowanie chromosomów pierścieniowych, dużych chromosomów markerowych i dmin. Osobliwością tego mięsaka jest występowanie licznych nieprawidłowych klonów komórkowych z jednym lub wieloma chromosomami pierścieniowymi i/lub dużymi chromosomami markerowymi w jednym guzie. Wyniki badań molekularnych wykazują, że podobnie jak w dobrze zróżnicowanym tłuszczakomięsaku, występuje obecność wielu kopii regionu chromosomu 12q13-21 z koamplifikacją innych regionów kariotypu.

Tłuszczakomięsak wielopostaciowy (liposarcoma pleomorphicum, pleomorphic liposarcoma – PLPS)

Molekularna cytogenetyka i genetyka

Kariotypy guzów wykazują obecność zwiększonej liczby chromosomów (poliploidia) oraz występowanie licznych aberracji strukturalnych w postaci licznych chromosomów markerowych, w tym pierścieniowych oraz małych chromosomów dmin świadczących o amplifikacji nieznanych bliżej fragmentów kariotypu. Cytogenetyczny obraz komórek wielopostaciowego tłuszczakomięsaka bardziej przypomina inne wielopostaciowe mięsaki niż dobrze zróżnicowanego tłuszczakomięsaka [7]. Co więcej, w przeciwieństwie do tej ostatniej postaci mięsaka, znacząco rzadziej spotyka się amplifikację genu *MDM2*, którą obserwuje się w ok. 1/3 przypadków, w których występują chromosomy pierścieniowe. W niektórych guzach znaleziono $t(12;16)$ typową dla tłuszczakomięsaka śluzowego, co potwierdza koncepcję, że typy wielopostaciowe tłuszczakomięsaka mogą wywodzić się ze śluzo-

wych lub okrągłokomórkowych typów tego mięsaka [8]. Z kolei badania mikromacierzy CGH wykazują duże podobieństwo niezrównoważenia kariotypu tego rodzaju tłuszczakomięsaka z mięsakiem włóknistohistocytarnym.

Piśmiennictwo

1. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: liposarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 155: 1-24.
2. Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer 2002. <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
3. Dei Tos AP i Pedetour F. Atypical lipomatous tumour/Well differentiated liposarcoma. W: *Pathology & Genetics. Tumours of Soft Tissue and Bone* (red. ChDM Fletcher, K Krishnan Unni i F. Mertens) IARCPress, Lyon, 2002: 35-37
4. Limon J, Turc-Carel C, Dal Cin P i wsp. Recurrent chromosome translocation in liposarcoma, *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 22: 93-94.
5. Grosso F, Demetri GD, Blay JY, Patterns of tumor response to trabectedin (ET743) in myxoid liposarcomas. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S; abstract no 9511.
6. Miettinen M, Liposarcoma. W: *Diagnostic Soft Tissue Pathology* (red. Miettinen M), Churchill Livingstone, 2003: 227-239.
7. Mentzel T i Pedetour F, Pleomorphic liposarcoma. W: *Pathology & Genetics. Tumours of Soft Tissue and Bone* (red. ChDM Fletcher, K. Krishnan Unni i F. Mertens) IARCPress, Lyon, 2002: 44-45.
8. Willeke F, Ridder R, Mechttersheimer G i wsp. Analysis of FUS-CHOP fusion transcripts in different types of soft tissue liposarcoma and their diagnostic implications. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1779-1784.

Uwagi kliniczno-terapeutyczne

Zbigniew I. Nowecki

Tłuszczakomięsaki stanowią 20% wszystkich MTM. Powstają *de novo*, a nie ulegają odróżnicowaniu z istniejących wcześniej zmian łagodnych. Zgony w tych nowotworach wahają się od 1 do 90%, a nawroty od 5 do 83% i zależą od podtypu histopatologicznego i lokalizacji nowotworu.

Histopatologicznie wyróżnia się następujące podtypy tłuszczakomięsaków:

- atypowy guz tłuszczowy/zróżnicowany tłuszczakomięsak (atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma – ALT/WD) (45% tłuszczakomięsaków)
- odróżnicowany tłuszczakomięsak (dedifferentiated liposarcoma – DL) (18% tłuszczakomięsaków)
- śluzowaciejący/okrągłokomórkowy tłuszczakomięsak (myxoid/round cell liposarcoma – MLS) (29% tłuszczakomięsaków)
- wielopostaciowy tłuszczakomięsak (pleomorphic liposarcoma – PLS) (8% tłuszczakomięsaków)

Atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma (ALT/WD) występuje u chorych w wieku średnim ze szczytem zachorowań w 6 dekadzie życia. U dzieci stwierdzany jest wyjątkowo rzadko. Nie ma różnic płci w zachorowaniach na ten pod-

typ tłuszczakomięsaka. Najważniejszym czynnikiem prognostycznym jest lokalizacja zmiany, gdyż nowotwory leżące w miejscach anatomicznych umożliwiających radykalne chirurgiczne usunięcie praktycznie nie dają wznów miejscowych. W przypadku dużych ALT/WD i głęboko położonych (przestrzeń zaotrzewnowa, śródpiersie) wykonanie radykalnej (R0) operacji jest bardzo trudne. Nawroty miejscowe (nierazko wielokrotne) mogą prowadzić do naciekania ważnych życiowo struktur. Czasami obserwuje się odróżnicowanie ALT/WD, najczęściej w kierunku mięsaka pleomorficznego MFH. Ten odróżnicowany komponent mięsaka nie tylko częściej nawraca, ale także daje przerzuty. Obserwowana częstość odróżnicowania ALT/WD zależy od lokalizacji: wynosi poniżej 2% w lokalizacji kończynowej i ponad 20% w guzach przestrzeni zaotrzewnowej. W ALT/WD śmiertelność waha się od 0% w mięsakach zlokalizowanych na kończynach do 80% w przypadku zmian w przestrzeni zaotrzewnowej. Mediana czasu od rozpoznania do zgonu w takich przypadkach wynosi ponad 6 lat. Dedifferentiated liposarcoma (DL) jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z pierwotnych i nawrotowych ALT/WD (głównie w przestrzeni zaotrzewnowej). Około 90% DL wyrasta *de novo*, a tylko 10% ze zmian nawrotowych. Lokalizacja zaotrzewnowa jest najważniejszym negatywnym czynnikiem rokowniczym w tym podtypie liposarcoma. U niemal wszystkich chorych (w długim 20-letnim okresie obserwacji) na DL w lokalizacji zaotrzewnowej następuje nawrót. Nawroty miejscowe (w całej grupie) DL stwierdza się u 40%, a przerzuty odległe u 20% chorych. Przeżycia 5-letnie wynoszą 70%. Chorzy na DL mają lepsze rokowanie (nie wiadomo dokładnie z jakich powodów) niż chorzy na inne wysokozłośliwe (także odróżnicowanie) mięsaki.

Myxoid/round cell liposarcoma (MLS) stanowią około 1/3 wszystkich tłuszczakomięsaków i 10% wszystkich mięsaków dorosłych. MLS są po ALT/WD, drugim, najczęściej występującym podtypem tłuszczakomięsaków. MLS spotykany jest najczęściej u chorych w wieku 40-50 lat (a więc dekadę młodszych w stosunku do innych tłuszczakomięsaków). Stopień histologicznej złośliwości, w przypadku MLS bez przerzutów odległych, jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym. Chociaż u 1/3 chorych na MLS mogą wystąpić przerzuty odległe, to jednak wznowy miejscowe są najczęstszą formą nawrotu. U części chorych stwierdza się synchroniczne przerzuty do wielu narządów. W MLS zlokalizowanych na udzie, w odróżnieniu do innych typów histologicznych mięsaków, u których przerzuty występują głównie do płuca, przerzuty stwierdza się do tkanek miękkich (przestrzeń zaotrzewnowa, przeciwna pachwina, pacha itd.) oraz kości (szczególnie kręgosłup).

Pleomorphic liposarcoma (PLS) stanowi najrzadszy typ tłuszczakomięsaków (około 8%). Wielkość guza, jego położenie (głębokość), liczba mitoz i obecność martwicy są czynnikami negatywnie wpływającymi na przeżycie. PLS to bardzo agresywny nowotwór dający u około 50% chorych przerzuty, głównie do płuc. Przerzuty występują w krótkim okresie od rozpoznania mięsaka. Wieloletnie przeżycia wynoszą do 50%.

Podstawę leczenia tłuszczakomięsaków stanowi radykalne wycięcie chirurgiczne, najczęściej w skojarzeniu z radioterapią (z wyjątkiem ALT/WDLS).

W przypadkach zaawansowanych/przerzutowych, w KNTMiK stosowana jest chemioterapia według następujących schematów: I rzut – ADIC, II rzut – wysokie dawki ifosfamid, III rzut – AP lub GEM+DDP (gemcytabina + cisplatyna). W niektórych podtypach liposarcoma (zwłaszcza myxoid i round cell) specyficzna chemioterapia (trabektedyna stosowana w drugim rzucie leczenia) przynosi znaczący odsetek odpowiedzi/stabilizacji choroby.

Obecnie trwają badania nad leczeniem molekularnie ukierunkowanym, m.in. na szlak *mdm2/cdk*.

Piśmiennictwo

1. Dalal KM, Antonescu CR, Singer S. Diagnosis and management of lipomatous tumors. *J Surg Oncol.* 2008; 97: 298–313.
2. Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J i wsp. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg* 2004; 240: 686–695.
3. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR i wsp. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg* 2006; 244:381–391.