

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ.

Савкин Александр Владимирович

Ташкентский государственный медицинский университет, 100109, г.

Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2.

Аннотация. Липосаркомы (ЛП) составляют около 20% злокачественных опухолей мягких тканей у взрослых, характеризуются гетерогенностью, частой локализацией в забрюшинном пространстве и на нижних конечностях, а также низкой чувствительностью к лучевой терапии. По классификации ВОЗ выделяют три подтипа: WDL/DDL, MRCL и PLS. Для WDL/DDL (40–45%) типичны амплификации 12q13–15 с гиперэкспрессией MDM2, CDK4, HMGA2 и FRS2; дедифференцировка связана с коамплификацией JUN и ASK1/MAP3K5 и снижением C/EBPα и Klotho. MRCL характеризуются транслокациями t(12;16) (FUS-DDIT3) и t(12;22) (EWSR1-DDIT3), активацией путей PI3K/Akt и SRC/FAK/RHO/ROCK, а их прогрессия обусловлена инактивацией DLK-DIO3. Плеоморфные ЛП (<5%) отличаются высокой злокачественностью, сложными кариотипами, мутациями TP53, RB1, NF1 и гиперэкспрессией VEGF, сурвивина и Bcl-2. Эти молекулярные изменения определяют диагностику, прогноз и возможности таргетной терапии.

Ключевые слова: липосаркома, WDL/DDL, MRCL, PLS, MDM2, CDK4, FUS-DDIT3, молекулярно-генетические нарушения, хромосомные aberrации, персонализированная терапия.

Введение

Липосаркома — это злокачественная опухоль мезинхимального происхождения со значительным тканевым разнообразием. Эта опухоль не чувствительна к традиционной лучевой терапии так, как обладает разной степенью гетероморфоза.

В настоящее время благодаря появлению высоких технологий в области медицины, гистологическая классификация ЛП становится более четкой. Новые методы и технологии, такие как анализ профиля экспрессии генов,

секвенирование всего генома, анализ экспрессии микро – РНК, и секвенирование РНК, успешно применяются для изучения ЛП, обеспечивая глубокое понимание изменений экспрессии генов и молекулярных патогенетических механизмов при возникновении и развитии ЛП.

Среди взрослой популяции липосаркомы (ЛП) представляют собой наиболее часто встречающуюся форму сарком мягких тканей, охватывая порядка 20% от общего числа таких диагнозов [1]. Данные новообразования преимущественно локализуются в глубоких структурах: в 45% случаев поражается забрюшинное пространство, а в 24% — мягкие ткани нижних конечностей [2].

Классификация ВОЗ разделяет липосаркомы на 3 группы и 5 типов, основываясь на структурных и биохимических показателях созревания адипоцитов. В эту систему включены высокодифференцированные/дифференцированные (WDL/DDL), миксоидные/круглоклеточные (MRCL) и плеоморфные (PLS) варианты заболевания [3]. Совокупность генетических, иммунофенотипических, морфологических и клинических характеристик позволяет идентифицировать каждый подтип как отдельную нозологическую форму.

Основная часть

Высокодифференцированные/дифференцированные ЛП (WDL/DDL). WDL/DDL представляют собой наиболее часто встречающуюся категорию липосарком, охватывая 40–45% от общего числа случаев данной патологии [4]. WDL идентифицируется как атипичная липоматозная опухоль (АЛО) и относится к категории высокодифференцированных образований с гистологической картиной, включающей зрелые адипоциты, атипичные стромальные элементы и редкие жировые «материнские» клетки, внешне напоминающие нормальную жировую ткань или структуру доброкачественной липомы. WDL отличается низкой инвазивной активностью и минимальным метастатическим потенциалом. Трансформация WDL в DDL наблюдается приблизительно в 10% ситуаций [13]. DDL проявляется выраженной инвазивностью, склонностью к локальным рецидивам и отдаленному метастазированию. Морфологически опухоль содержит участки WDL наряду с модифицированными зонами нежировой

ткани. Клеточные и молекулярно-генетические свойства DDL полностью совпадают с соответствующими показателями WDL.

WDL/DDL характеризуются наличием атипичных кольцевых и гигантских маркерных хромосом, которые формируются из амплифицированных сегментов региона q13-15 хромосомы 12 [5]. Развитие заболевания сопровождается амплификацией генов MDM2, CDK4, HMGA2, CPM, SAS/TSPAN31, DYRK2, YEATS4 и ряда иных менее значимых генетических элементов [6].

Амплификация генетического материала в клеточных линиях WDL/DDL фиксируется в регионах 12q12-21 и 10p11-14 [7]. Протоонкогены MDM2 и CDK4 кодируют белки-регуляторы клеточного цикла, при этом экспрессия MDM2 подавляет транскрипционную активность p53, провоцируя неконтролируемую клеточную пролиферацию [4-11]. Белок HMGA2 влияет на транскрипцию через модификацию структуры ДНК и связывание с энхансосомами белками, а нарушение регуляции HMGA2 под воздействием амплификации MDM2 активирует его онкогенный потенциал [8]. Расположенный ниже MDM2 ген CPM регулирует дифференцировку жировой и костной тканей, воспалительные процессы и коагуляцию [9]. Аномальная сигнализация через рецептор фактора роста фибробластов и белок FRS2 стимулирует опухолеобразование, ангиогенез и метастатическую активность [10,11]. Амплификация FRS2 регистрируется в 93,2% образцов WDL/DDL, причем коэффициент соотношения FRS2/CEP12 в дедифференцированных опухолях выше, чем в высокодифференцированных [12]. Различие между DDL и WDL заключается в приобретении дополнительных мутаций, в частности коампликации JUN и ASK1/MAP3K5 в хромосомных областях 6q23 и 1p32 [5,7,13-16]. Данные гены участвуют в JNK-сигнальном пути, где JUN контролирует факторы транскрипции адипоцитов, а ASK1 кодирует вышестоящую киназу. Амплификация JUN или ASK1/MAP3K5 провоцирует трансформацию WDL в DDL [15]. Применение плитидепсина для стимуляции JUN-индуцированного апоптоза во второй фазе клинических исследований не показало значимых результатов при прогрессирующем DDL [16]. Роль амплификации обоих генов в патогенезе DDL продолжает изучаться, при этом параметры копийности и уровни мРНК генов DDIT3, PTPRQ, YAP1 и C/EBP α коррелируют с экспрессией JUN [17]. Нехватка транскрипционного фактора

C/EBP α способствует сохранению дедифференцированного состояния клеток и блокировке апоптоза [18]. Снижение уровня антивозрастного протеина Klotho в тканях DDL по сравнению с жировой тканью и WDL связано с негативным клиническим прогнозом. Способность Klotho модулировать ответ на терапию гемцитабином через подавление передачи сигналов ERK1/2 открывает перспективы для новых методов лечения [19].

Миксоидная и круглоклеточная липосаркома (MRCL). MRCL занимает второе место по распространенности среди липосарком и гистологически объединяет миксоидный (MLS) и круглоклеточный (RCL) компоненты. Увеличение доли RCL-составляющей повышает инвазивность опухоли и ухудшает клинический прогноз [20]. Специфическая хромосомная транслокация t(12;16)(q13;p11), приводящая к синтезу гибридного белка FUS-DDIT3, выявляется в 95% случаев, тогда как транслокация t(12;22)(q13;q12) с образованием EWSR1-DDIT3 встречается в 5% наблюдений. Данные «слитые» белки служат высокоспецифичными диагностическими маркерами, подавляют адипогенез и играют ключевую роль в развитии саркомы. Интенсивность экспрессии FUS-DDIT3 положительно коррелирует с процессами клеточной дифференцировки [21,22,23]. Белок FUS-DDIT3 активирует сигнальный путь SRC/FAK/RHO/ROCK, усиливая инвазивный потенциал опухоли, при этом уровень экспрессии FAK отражает степень ее злокачественности [24]. Мутации TP53 в данной группе новообразований редки, но их возникновение резко повышает агрессивность заболевания [25]. Взаимодействие рецепторных тирозинкиназ через аутокринные и паракринные механизмы провоцирует изменения в генах EGFR, PDGFRB, RET, MET, VEGFR1. Дальнейшая стимуляция пути PI3K/Akt вызывает гиперэкспрессию рецепторов RET и IGF1R, что сопряжено с трансформацией MLS в RCL, ростом инвазивности и неблагоприятным прогнозом [20, 26-28].

Превышение пятипроцентного порога содержания круглых клеток в структуре MRCL ассоциируется с неблагоприятным клиническим прогнозом [29]. Применение методов генного профилирования, иммуногистохимии и биохимического анализа к изолированным образцам MLS и RCL выявило, что инактивация геномного локуса DLK-DIO3 в области 14q32 провоцирует гиперэкспрессию генов YY1/C-MYC/HDAC2, стимулирующих ускорение клеточного цикла. Сверхэкспрессия MKNK2, MSX1 и TRIM71 усиливает



пролиферативные процессы и формирование стволовых клеток. Переход MLS в RCL осуществляется через преодоление эпигенетической точки рестрикции сайленсинга, сопровождающееся реорганизацией маркеров клеточной дифференцировки [30]. Гистопатологические изменения MLS проявляются в росте плотности опухолевых элементов при одновременном уменьшении объема внеклеточного матрикса, что повышает агрессивность, инвазивный потенциал и способность к метастазированию [31].

Полиморфная липосаркома (PLS). Плеоморфная липосаркома (PLS) представляет собой редчайший подтип заболевания, на долю которого приходится менее 5% случаев. Данная форма отличается высокой агрессивностью, частым возникновением локальных рецидивов, активным метастазированием и сниженным ответом на лечебные мероприятия [32]. Микроскопически опухоль образована разрозненными клеточными группами и отдельными элементами с признаками выраженного полиморфизма, включая характерные скопления причудливых многовакуольных адипобластов [33-35]. Цитогенетический профиль PLS характеризуется сложными анеуплоидными кариотипами с масштабными геномными делециями и амплификациями [34,36]. Результаты молекулярно-генетического анализа подтверждают наличие мутаций в генах TP53, RB1 и NF1 [37]. В тканях PLS фиксируется избыточная экспрессия PPAR- γ , VEGF, сурвивина, Bcl-2 и матриксной металлопротеиназы 2 при одновременном выявлении делеций RB1 и мутаций TP53, достигающих частоты 60% [36]. Стабильные специфические хромосомные aberrации или уникальные молекулярные паттерны для данного типа липосарком не установлены.

Заключение

Липосаркомы представляют собой неоднородную группу злокачественных мезенхимальных опухолей, различающихся по морфологическим, молекулярно-генетическим и клиническим характеристикам. Современные методы молекулярного анализа существенно расширили представления о патогенезе липосарком и позволили более точно дифференцировать их основные подтипы. Установлено, что для WDL/DDL ключевое значение имеют амплификации генов MDM2, CDK4, HMGA2 и других локусов хромосомы 12q, для MRCL — специфические транслокации с

образованием химерных белков FUS-DDIT3 и EWSR1-DDIT3, а для PLS — выраженная геномная нестабильность и мутации в генах TP53, RB1 и NF1.

Выявленные молекулярные нарушения не только отражают биологическую природу различных вариантов липосарком, но и определяют особенности их клинического течения, склонность к дедифференцировке, рецидивированию и метастазированию. При этом углубленное изучение сигнальных путей, механизмов эпигенетической регуляции и факторов, влияющих на опухолевую прогрессию, открывает перспективы для поиска новых диагностических маркеров и мишеней таргетной терапии.

Несмотря на достигнутые успехи, многие аспекты молекулярного патогенеза липосарком, особенно плеоморфного варианта, остаются недостаточно изученными. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на интеграцию морфологических и молекулярных данных, что в перспективе позволит повысить точность диагностики, улучшить стратификацию пациентов по риску и оптимизировать выбор терапевтической тактики.

Источники литературы:

1. Poosiripinyo, Thanate et al. “Pleomorphic Liposarcoma of Femur: A Rare Soft Tissue Sarcoma Metastasized to the Bone-Case Report and Review of Literature.” *Case reports in orthopedics* vol. 2022 9195529. 7 Mar. 2022, doi:10.1155/2022/9195529
2. Dang, Thanh N et al. “Expression of the preadipocyte marker ZFP423 is dysregulated between well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma.” *BMC cancer* vol. 22,1 300. 21 Mar. 2022, doi:10.1186/s12885-022-09379-6
3. Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*. 2014; 46(2): 95-104.
4. Briski LM, Jorns JM. Primary breast atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142(2): 268-74.
5. Ohshima, Yukiko et al. “Spindle Cell Lipoma and Pleomorphic Lipoma: An Update and Review.” *Cancer diagnosis & prognosis* vol. 3,3 282-290. 3 May. 2023, doi:10.21873/cdp.10213

6. Lesovaya, Ekaterina A et al. “Genetic, Epigenetic and Transcriptome Alterations in Liposarcoma for Target Therapy Selection.” *Cancers* vol. 16,2 271. 8 Jan. 2024, doi:10.3390/cancers16020271
7. Xiao, Jianchun et al. “Diagnosis and Prognosis of Retroperitoneal Liposarcoma: A Single Asian Center Cohort of 57 Cases.” *Journal of oncology* vol. 2021 7594027. 1 Apr. 2021, doi:10.1155/2021/7594027
8. Tsuchiya, Ryuto et al. “Establishment and Characterization of NCC-DDLPS4-C1: A Novel Patient-Derived Cell Line of Dedifferentiated Liposarcoma.” *Journal of personalized medicine* vol. 11,11 1075. 24 Oct. 2021, doi:10.3390/jpm11111075
9. Fritchie, Karen et al. “Well-Differentiated/Dedifferentiated Liposarcoma Arising in the Upper Aerodigestive Tract: 8 Cases Mimicking Non-adipocytic Lesions.” *Head and neck pathology* vol. 14,4 (2020): 974-981. doi:10.1007/s12105-020-01171-x
10. Zhang K, Chu K, Wu X, et al. Amplification of FRS2 and Activation of FGFR/FRS2 Signaling Pathway in High-Grade Liposarcoma. *Cancer Res.* 2013; 73(4): 1298-307.
11. Wang X, Asmann YW, Erickson-Johnson MR, et al. High-resolution genomic mapping reveals consistent amplification of the fibroblast growth factor receptor substrate 2 gene in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011; 50(11): 849-58.
12. Jing W, Lan T, Chen H, et al. Amplification of FRS2 in atypical lipomatous tumour/well-differentiated liposarcoma and de-differentiated liposarcoma: a clinicopathological and genetic study of 146 cases. *Histopathology.* 2018; 72(7): 1145-55.
13. Thway K, Jones RL, Noujaim J, et al. Dedifferentiated liposarcoma: updates on morphology, genetics, and therapeutic strategies. *Adv Anat Pathol.* 2016; 23(1): 30-40.
14. Pei, Jianming et al. “Clinical Application of Chromosome Microarray Analysis in the Diagnosis of Lipomatous Tumors.” *Applied immunohistochemistry & molecular morphology* : AIMM vol. 29,8 (2021): 592-598. doi:10.1097/PAI.0000000000000923



15. Saâda-Bouزيد E, Burel-Vandenbos F, Ranchère-Vince D, et al. Prognostic value of HMGA2, CDK4, and JUN amplification in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Mod Pathol.* 2015; 28(11):1404-14.
16. Toulmonde M, Le Cesne A, Piperno-Neumann S, et al. Aplidin in patients with advanced dedifferentiated liposarcomas: a French Sarcoma Group Single-Arm Phase II study. *Ann Oncol.* 2015; 26(7): 1465-70.
17. Abeshouse A, Adebamowo C, Adebamowo SN, et al. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell.* 2017; 171(4): 950-65.
18. Wu YV, Okada T, DeCarolis P, et al. Restoration of C/EBP α in dedifferentiated liposarcoma induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012; 51(4): 313-27.
19. Delcroix V, Mauduit O, Tessier N, et al. The role of the anti-aging protein Klotho in IGF-1 signaling and reticular calcium leak: impact on the chemosensitivity of dedifferentiated liposarcomas. *Cancers.* 2018; 10(11): 439.
20. Qi Y, Hu Y, Yang H, et al. Establishing a patient-derived xenograft model of human myxoid and round-cell liposarcoma. *Oncotarget.* 2017; 8(33): 54320-30.
21. Kanojia D, Nagata Y, Garg M, et al. Genomic landscape of liposarcoma. *Oncotarget.* 2015; 6(40): 42429-44.
22. Iwasaki H, Ishiguro M, Nishio J, et al. Extensive lipoma-like changes of myxoid liposarcoma: morphologic, immunohistochemical, and molecular cytogenetic analyses. *Virchows Arch.* 2015; 466(4): 453-64.
23. Aman P, Dolatabadi S, Svec D, et al. Regulatory mechanisms, expression levels and proliferation effects of the FUS-DDIT3 fusion oncogene in liposarcoma. *J Pathol.* 2016; 238(5): 689-99.
24. Tornin J, Hermida-Prado F, Padda RS, et al. FUS-CHOP promotes invasion in myxoid liposarcoma through a SRC/FAK/RHO/ROCK-dependent pathway. *Neoplasia.* 2018; 20(1): 44-56.
25. Ståhlberg A, Kåbjörn Gustafsson C, Engström K, et al. Normal and functional TP53 in genetically stable myxoid/round cell liposarcoma. *PLoS One.* 2014; 9(11): e113110.
26. Trautmann M, Menzel J, Bertling C, et al. FUS-DDIT3 fusion protein-driven IGF-IR signaling is a therapeutic target in myxoid liposarcoma. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(20): 6227-38.



27. 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): 433-45.
28. Nabeshima A, Matsumoto Y, Fukushi J, et al. Tumour-associated macrophages correlate with poor prognosis in myxoid liposarcoma and promote cell motility and invasion via the HB-EGF-EGFR-PI3K/Akt pathways. *Br J Cancer*. 2015; 112(3): 547-55.
29. Moreau L, Turcotte R, Ferguson P, et al. Myxoid/round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: an analysis of 418 primarily managed cases. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1081-8.
30. De Cecco L, Negri T, Brich S, et al. Identification of a gene expression driven progression pathway in myxoid liposarcoma. *Oncotarget*. 2014; 5(15): 5965-77.
31. Nezu Y, Hagiwara K, Yamamoto Y, et al. miR-135b, a key regulator of malignancy, is linked to poor prognosis in human myxoid liposarcoma. *Oncogene*. 2016; 35(48): 6177-88.
32. Yu J, Sokumbi O. Cutaneous metastasis of pleomorphic liposarcoma to the scalp: an elusive diagnosis. *J Cutan Pathol*. 2016; 43(6): 526-30.
33. Wang L, Ren W, Zhou X, et al. Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical and molecular cytogenetic study of 32 additional cases. *Pathol Int*. 2013; 63(11): 523-31.
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): 128-37.
35. Ramírez-Bellver JL, López J, Macías E, et al. Primary dermal pleomorphic liposarcoma: utility of adipophilin and MDM2/CDK4 immunostainings. *J Cutan Pathol*. 2017; 44(3): 283-8.
36. Becker, Ann-Katharina et al. “HER3 (ERBB3) amplification in liposarcoma - a putative new therapeutic target?.” *World journal of surgical oncology* vol. 22,1 131. 17 May. 2024, doi:10.1186/s12957-024-03406-5
37. Raj, Shailaja et al. “Addressing the Adult Soft Tissue Sarcoma Microenvironment with Intratumoral Immunotherapy.” *Sarcoma* vol. 2018 9305294. 12 Aug. 2018, doi:10.1155/2018/9305294

38. Lai JP, Rosenberg AZ, Miettinen MM, et al. NY-ESO-1 expression in sarcomas: a diagnostic marker and immunotherapy target. *Oncoimmunology*. 2014; 1(8): 1409-10.

39. Jing, Wenyi et al. “Expression of FRS2 in atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: an immunohistochemical analysis of 182 cases with genetic data.” *Diagnostic pathology* vol. 16,1 96. 25 Oct. 2021, doi:10.1186/s13000-021-01161-9

40. Kang Y, Horvai AE. p16 immunohistochemistry is less useful than MDM2 and CDK4 to distinguish dedifferentiated liposarcomas from other retroperitoneal mimics. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017; 25(1): 58-63. 41. Kammerer-Jacquet



Research Science and
Innovation House

