



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**ASPECTE MORFOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE
ALE TUMORILOR LIPOMATOASE MALIGNE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. MARIANA COSTACHE

Student-doctorand:

CIONGARIU ANA-MARIA

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

Lista lucrărilor științifice publicate <i>in extenso</i>	4
---	----------

Lista abrevierilor folosite în text	5
--	----------

Introducere	9
--------------------------	----------

Partea generală: STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL 1. GENERALITĂȚI

1.1. Elemente de embriologie și histologie ale țesutului adipos	12
--	-----------

1.2. Clasificarea tumorilor lipomatoase maligne	14
--	-----------

CAPITOLUL 2. ASPECTE RELEVANTE PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI EVALUAREA PROGNOSTICULUI TUMORILOR MALIGNELIPOMATOASE

2.1. Elemente clinice și aspecte histopatologice relevante pentru evaluarea prognosticului liposarcomului	22
--	-----------

2.2. Aspecte imunohistochimice și moleculare ale tumorilor lipomatoase maligne	29
---	-----------

Partea a doua: CONTRIBUȚII PERSONALE

3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	36
--	-----------

4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	39
---	-----------

4.1. Examenul macroscopic	40
--	-----------

4.2. Obținerea preparatului microscopic permanent	40
--	-----------

4.3. Tehnica imunohistochimică	41
---	-----------

4.4. Examinarea în microscopia optică	43
--	-----------

4.5. Constituirea bazei de date și analiza statistică	44
--	-----------

5. STUDIUL ELEMENTELOR CU VALOARE PROGNOSTICĂ ÎN CAZUL TUMORILOR LIPOMATOASE MALIGNEL.....	47
---	-----------

5.1. Introducere	47
-------------------------------	-----------

5.2. Pacienți și metode	48
5.3. Rezultate.....	49
5.4. Discuții	88
6. ELABORAREA UNUI NOU ALGORITM PENTRU EVALUAREA RISULUI DE BOALĂ PROGRESIVĂ ȘI DECES ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU LIPOSARCOM.....	92
6.1. Introducere	92
6.2. Pacienți și metode	93
6.3. Rezultate	93
6.4. Discuții	101
7. STUDIUL HISTOPATOLOGIC ȘI IMUNOHISTOCHEMIC AL LIPOSARCOMULUI DEDIFERENȚIAT CU LOCALIZARE PATICULARĂ	105
7.1. Introducere	105
7.2. Pacient și metode	106
7.3. Rezultate	107
7.4. Discuții	115
7.5. Concluzii	119
8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	120
Bibliografie	124

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE *IN EXTENSO*

1. **Ciongariu AM**, Țăpoi DA, Dumitru AV, Bejenariu A, Marin A, Costache M, *Pleomorphic Liposarcoma Unraveled: Investigating Histopathological and Immunohistochemical Markers for Tailored Diagnosis and Therapeutic Innovations*; Medicina; IF 2,45 / 2024. Q1, Volumul 60 (6), pagina 950; (Capitolele 1, 2)
<https://www.mdpi.com/resolver?pii=medicina60060950>
2. **Ciongariu AM**, Țăpoi DA, Dumitru AV, Enache V, Marin A, Creangă C, Costache M, *Enhancing Liposarcoma Prognosis - A New Predictive Scoring System Integrating Histopathological Insights*; Cancer Management and Research; IF 3,602 / 2025, Q1, Volumul 17/2025, paginile 331—348; (Capitolele 5, 6)
<https://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S504889>
3. **Ciongariu AM**, Dumitru AV, Cîrstoiu C, Crețu B, Sajin M, Țăpoi DA, Ciobănoiu AD., Bejenariu A, Marin A, Costache M, *The Conundrum of Dedifferentiation in a Liposarcoma at a Peculiar Location: A Case Report and Literature Review*; Medicina; IF 2,948 / 2023. Q1, Volumul 59 (5) pagina 967; (Capitolul 7)
<https://www.mdpi.com/resolver?pii=medicina59050967>

INTRODUCERE

Tema acestei cercetări doctorale este reprezentată de identificarea unor elemente histopatologice și imunohistochimice relevante pentru evaluarea prognosticului tumorilor lipomatoase maligne. Liposarcoamele sunt proliferări neoplazice maligne, rare, caracterizate printr-o importantă heterogenitate histomorfologică ce implică particularități referitoare la evoluția clinică și răspunsul acestora la terapie [1]. Prezenta cercetare a fost efectuată cu scopul de a identifica principalele caracteristici clinice, histopatologice și imunohistochimice care au relevanță pentru evaluarea prognosticului liposarcomului. Formațiunile tumorale lipomatoase maligne cu diagnostic histopatologic similar, stabilit conform clasificării „Organizației Mondiale a Sănătății” (OMS) pot avea evoluție clinică diferită la anumiți pacienți [2, 3]. Prognosticul pacienților cu tumori lipomatoase maligne se evaluează luând în considerare dimensiunea maximă a formațiunii tumorale, indicele mitotic și prezența necrozei tumorale, criterii stabilite conform „Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer” (FNCLCC) [4]. Pentru evaluarea prognosticului pacienților trebuie luat în considerare subtipul histologic al proliferării tumorale maligne, având în vedere particularitățile morfologice, imunohistochimice și de biologie moleculară în cazul fiecărei variante de liposarcom [4, 5]. De obicei, liposarcomul bine diferențiat este o formațiune tumorală cu prognostic favorabil, în pofida anomaliilor genetice complexe cu care se asociază [2, 5]. Liposarcomul dediferențiat prezintă evoluție clinică mai agresivă, implicând un risc important de dezvoltare al bolii progresive și fiind asociat cu o supraviețuire mai redusă a pacienților [2, 5]. Liposarcomul mixoid este o proliferare tumorală cu substrat genetic și molecular diferit de cel al altor subtipuri de liposarcom [2, 6]. Liposarcomul pleomorf este o tumoră lipomatoasă malignă, rară, cu risc crescut de invazie și metastazare, dar prezintă un prognostic variabil - corelat cu localizarea acesteia și stadiul TNM la diagnostic [7]. Activitatea mitotică din cadrul proliferărilor tumorale este considerată un indicator cu valoare prognostică, fiind corelată cu riscul de recurență și de metastazare al liposarcoamelor cu orice localizare [8]. Un alt element histopatologic util pentru evaluarea gradului de malignitate și al prognosticului liposarcoamelor este necroza tumorală [2]. Un studiu retrospectiv efectuat de Sun și colaboratorii pe un lot de 124 de pacienți a demonstrat faptul că necroza tumorală, indicele mitotic crescut și localizarea leziunilor reprezintă factori independenți de prognostic pentru supraviețuire, fiind asociați cu un risc crescut de deces [9].

PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CLASIFICAREA TUMORILOR LIPOMATOASE MALIGNE

Liposarcoamele sunt proliferări neoplazice maligne mezenchimale, rare, reprezentând aproximativ 12,8 % din totalul tumorilor încadrate în categoria sarcoamelor de părți moi – „Soft Tissue Sarcoma” [2, 9]. Acestea se dezvoltă la nivelul țesutului adipos profund și interesează cu predilecție membrele inferioare și spațiul retroperitoneal, dar, în cazuri rare, se pot forma și în țesutul adipos al viscerelor [2, 10-12]. Se notează o marcată heterogenitate a aspectelor histopatologice și imunohistochimice ale liposarcoamelor, în corelație cu elementele genetice și moleculare [10-12]. Încadrarea tumorilor lipomatoase maligne într-un subtip histopatologic este deosebit de importantă pentru evaluarea prognostică [13].

Liposarcomul bine diferențiat / tumora lipomatoasă atipică reprezintă denumiri alternative pentru neoplaziile țesutului adipos cu grad scăzut de malignitate, cu localizări particulare [14]. Denumirea de tumoră lipomatoasă atipică a fost atribuită leziunilor care interesează țesutul adipos superficial / subcutanat în vederea precizării caracterului invaziv la nivel local și evitării administrării nejustificate de tratament oncologic [14,15].

Liposarcomul mixoid este o formațiune tumorală care se dezvoltă frecvent la nivelul extremităților, trunchiului și regiunii capului și gâtului [2]. Anomaliile genetice care predispon la dezvoltarea liposarcomului mixoid sunt reprezentate în special de translocăția $t(12;16)(q13;11)$ cu fuziunea FUS-DDIT3 [2, 15]. Aspectul histopatologic al liposarcomului mixoid se caracterizează prin apariția celulelor atipice de tip lipoblastic, înglobate într-o stromă laxă, bazofilă, precum și de vascularizația de tip capilar caracteristică [2, 15, 16].

Liposarcomul dediferențiat este o altă formațiune tumorală lipomatoasă malignă cu particularități histomorfologice și prognostice notabile [13, 14, 17]. Liposarcomul dediferențiat prezintă un profil genetic similar liposarcomului bine diferențiat, dar are prognostic nefavorabil, determinat atât de localizările tumorii, cât și de aspectul morfologic al acesteia [2, 14]. Liposarcomul dediferențiat se localizează frecvent la nivelul spațiului retroperitoneal, mediastinului sau viscerelor [2, 17, 18]. De obicei, aspectul histopatologic al liposarcomului dediferențiat implică prezența unui contingent lipogenic cu aspect de

liposarcom bine diferențiat, prezentând o tranziție bruscă spre o componentă tumorală cu diferențiere divergentă de sarcom de grad înalt cu celule fusiforme sau rabdoide [10].

Liposarcomul pleomorf și liposarcomul mixoid pleomorf sunt proliferări tumorale incluse într-o categorie specială, de leziuni rare, cu evoluție nefavorabilă [1, 15, 19]. Liposarcomul pleomorf este cel mai rar tip de tumoră lipomatoasă malignă a adultului și se dezvoltă mai frecvent la nivelul țesutului moale somatic al extremităților [15, 19]. Diagnosticul histopatologic se stabilește în prezența lipoblaștilor pleomorfi, cu citoplasmă multivacuolată, dispuși pe un fond tumoral cu aspect de sarcom nediferențiat [15, 19].

Liposarcomul mixoid pleomorf, descris recent, este o proliferare tumorală malignă rar întâlnită în practica medicală [20]. Acesta afectează predominant pacienții tineri și copiii și are propensiune pentru regiunea mediastinului [20]. Această neoplazie malignă prezintă evoluție clinică agresivă și determină frecvent recidive postoperatorii [20].

ELEMENTE HISTOPATOLOGICE CU VALOARE PROGNOSTICĂ PENTRU TUMORILE LIPOMATOASE MALIGNE

Liposarcomul dediferențiat și cel pleomorf sunt tumorile maligne lipomatoase cu prognosticul cel mai nefavorabil, asociate cu supraviețuirea cea mai redusă și cu risc crescut de boală progresivă [2, 9, 11]. Deși pacienții cu acest tip de malignități dezvoltă mai frecvent boală progresivă și au supraviețuire mai redusă, criteriile de încadrarea în clase prognostic-predictive a liposarcoamelor nu sunt precis definite [2, 9, 11]. Această observație pleacă de la premisa că există diferențe semnificative în evoluția bolii la pacienți diagnosticați cu același tip histopatologic de liposarcom, stabilit conform recomandărilor stipulate în ghidurile OMS - "Tumours of Soft Tissue and Bone", ediția a V-a [2, 15].

Subtipul histopatologic

Subtipul histopatologic de liposarcom are o importanță prognostică deosebită pentru tumorile lipomatoase maligne, având în vedere heterogenitatea acestui grup de leziuni [2, 15]. Liposarcomul dediferențiat este o proliferare tumorală cu potențial semnificativ de metastazare [1, 2, 18]. De obicei, la examinarea histopatologică, liposarcomul dediferențiat prezintă un contingent tumoral non-lipogenic cu morfologie variabilă, frecvent cu diferențiere de rhabdomyosarcom, condrosarcom sau sarcom epitelioid [2, 10]. Un alt subtip de tumoră lipomatoasă malignă cu prognostic nefavorabil este liposarcomul pleomorf, proliferare tumorală malignă rară, asociată cu un risc crescut de deces [19].

Indicele mitotic

La pacienții cu liposarcom, indicele mitotic crescut a fost asociat de unii autori cu un prognostic nefavorabil [2, 8, 18]. Sistemul FNCLCC pentru evaluarea gradului de malignitate al sarcoamelor impune precizarea indicelui mitotic în cazul tuturor tipurilor de liposarcom [8]. În tumorile maligne, activitatea mitotică se desfășoară anormal, întrucât celulele maligne eludează mecanismele de control ale diviziunii celulare [18, 21]. Analiza imunohistochimică a expresiei marker-ului Ki67 în liposarcom este utilă pentru precizarea indicelui mitotic și evaluarea gradului de malignitate [21, 22].

Necroza tumorală

Necroza tumorală este un factor important de prognostic histopatologic pentru liposarcom [2, 18]. În literatura de specialitate, este precizat faptul că aceasta este prezentă frecvent în liposarcoamele de grad înalt, având semnificație statistică pentru supraviețuirea pacienților [2, 17]. Prezența necrozei tumorale în contextul liposarcoamelor a fost asociată de unii autori cu anomalii genetice complexe, evidențiate preponderent în cadrul liposarcomului dediferențiat sau pleomorf [18, 21, 22].

PARTEA SPECIALĂ

CONTRIBUȚII PERSONALE

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Această cercetare doctorală se bazează pe trei studii retrospective, multicentrice, care au analizat pacienți diagnosticați cu tumori lipomatoase maligne în cadrul Laboratorului Clinic de Anatomie Patologică ale Spitalului Universitar de Urgență din București și respectiv Secției de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic de Urgență din București, între anii 2009-2023. În total, în aceste studii au fost incluși 99 de pacienți care au fost urmăriți timp de minim 2 ani de la momentul diagnosticului inițial sau până la deces, dacă acesta a survenit mai devreme de 2 ani.

Ipotezele de la care au plecat aceste studii se bazează pe faptul că liposarcoamele reprezintă un grup heterogen de proliferări tumorale maligne ale țesutului moale, cu evoluție clinică și prognostic care variază semnificativ.

Obiectivele generale ale cercetării au fost:

- identificarea unor corelații între aspectele clinice și histopatologice ale tumorilor maligne lipomatoase și evoluția clinică a acestora;
- detectarea unor noi factori histopatologici cu valoare predictivă în cazul liposarcoamelor, în ceea ce privește supraviețuirea și dezvoltarea bolii progresive;
- elaborarea unui nou sistem de scorificare pentru liposarcoame în vederea unei evaluări prognostic-predictive adecvate;
- evaluarea particularităților histopatologice și imunohistochimice ale liposarcomului cu localizare specială.

Pentru a atinge aceste obiective, am efectuat următoarele studii:

- Studiul 1 aferent cercetării doctorale

Am urmărit identificarea unor elemente clinice și histopatologice cu valoare prognostic – predictivă, în corelație cu riscul de recidivă tumorală postexcizie chirurgicală, riscul de boală progresivă și de deces la pacienții cu liposarcoame. În acest sens, am realizat un studiu retrospectiv multicentric ce a inclus 77 de pacienți diagnosticați cu lipoarcom

primar. Lotul de studiu inițial a cuprins 83 de pacienți, dar 6 dintre aceștia au fost excluși din graficul retrospectiv deoarece urmărirea evoluției clinice a acestora nu a putut fi efectuată. Criteriile de includere în lotul de studiu au fost reprezentate de: diagnosticul histopatologic de liposarcom primar, investigații imagistice care să ateste prezența determinărilor secundare după diagnosticul inițial, o perioadă de urmărire a evoluției clinice a bolii de cel puțin 2 ani, timp aferent evaluării duratei de supraviețuire fără boală progresivă și durata totală de supraviețuire.

- **Studiul 2 aferent cercetării doctorale**

Am elaborat un sistem de scorificare pentru toate tipurile de liposarcom, în vederea încadrării tumorilor maligne lipomatoase în două categorii – leziuni cu risc scăzut și leziuni cu risc înalt. Încadrarea tumorilor lipomatoase maligne într-una din cele două categorii de risc a fost evaluată în raport cu decelarea riscului de apariție al recidivelor tumorale postrezecție chirurgicală, dezvoltarea bolii progresive și a decesului. În acest sens, scorul de risc a fost elaborat utilizând variabilele și datele de statistică descriptivă identificate în cadrul aceluiași lot de studiu multicentric care a inclus 77 de pacienți diagnosticați cu liposarcom primar cu diverse localizări, în cazul cărora a fost obținută o perioadă de urmărire de 2 ani. Ulterior, am inclus în studiu un număr suplimentar de 22 de pacienți diagnosticați în cele două spitale în perioada 2022-2023, pentru care am obținut o perioadă de „follow-up” de 2 ani. În total, studiul a inclus 99 de pacienți și a implicat investigarea duratei de supraviețuire a acestora, în urma diagnosticului histopatologic de liposarcom primar.

- **Studiul 3 aferent cercetării doctorale**

Am raportat un caz de liposarcom mixoid dediferențiat dezvoltat la nivelul coapsei, pornind de la premisa că fenomenul de diferențiere divergentă în cadrul unui liposarcom mixoid, precum și dezvoltarea unui liposarcom dediferențiat în regiunea coapsei constituie situații excepțional de rare. În acest context, am raportat cazul unui bărbat, în vârstă de 32 de ani, care a dezvoltat un liposarcom dediferențiat la nivelul membrului inferior stâng, pe fondul unui liposarcom mixoid preexistent.

STUDIUL ELEMENTELOR CU VALOARE PROGNOSTICĂ ÎN CAZUL TUMORILOR LIPOMATOASE MALIGNE

Introducere

Prognosticul pacienților cu proliferări tumorale lipomatoase maligne se evaluează luând în considerare dimensiunea maximă a formațiunii tumorale, indicele mitotic și prezența necrozei tumorale, criteriile prevăzute de sistemul FNCLCC [2, 8]. Liposarcomul bine diferențiat prezintă frecvent prognostic favorabil, în pofida anomaliilor genetice complexe cu care se asociază [2, 14]. Liposarcomul dediferențiat prezintă o evoluție clinică agresivă și se poate asocia cu un risc important de dezvoltare a bolii progresive cât și cu o supraviețuire mai redusă [2, 10, 15]. Liposarcomul mixoid prezintă substrat genetic și molecular diferit de cel al altor tipuri de tumori lipomatoase și are propensiune pentru recidive postoperatorii, iar metastazele pot apărea la nivel pulmonar [2, 16].

Metodologie

Am efectuat un studiu retrospectiv multicentric care a inclus 77 de pacienți diagnosticați cu lipoarcom primar dezvoltat la nivelul țesutului moale somatic, organelor interne, spațiului retroperitoneal și mediastinului. Cazurile investigate provin din arhivele Laboratorului Clinic de Anatomie Patologică al Spitalului Universitar de Urgență din București și respectiv Secției de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic de Urgență din București. Studiul a cuprins o perioadă de 13 ani, între anii 2009-2022.

Criteriile de includere în lotul de studiu au fost următoarele:

- diagnosticul histopatologic de liposarcom primar;
- investigații imagistice care să ateste prezența determinărilor secundare după diagnosticul initial;
- o perioadă de urmărire a evoluției clinice a bolii de cel puțin 2 ani, timp aferent evaluării duratei de supraviețuire fără boală progresivă și duratei totale de supraviețuire.

Principalele variabile incluse în studiul nostru au fost:

- subtipul histopatologic;
- indicele mitotic – numărul de mitoze /10 câmpuri microscopice HPF;

- necroza tumorală – absentă / prezentă / evaluare procentuală;
- valoarea indicelui de proliferare Ki 67;

Rezultate

Liposarcomul dediferențiat și cel pleomorf au fost cele mai frecvente diagnostice în cazul pacienților care au dezvoltat boală progresivă și au decedat. Am efectuat testul exact Fisher, comparând riscul acestor pacienți cu cel al pacienților cu alte tipuri de liposarcom. S-a evidențiat că subtipurile dediferențiat și pleomorf prezintă semnificație statistică pentru apariția bolii progresive (RR=6,625; 95%CI=2,514-17,93; $p<0,0001$) și a decesului (RR=3,313; 95%CI=1,578-6,964; $p=0,0021$).

Indicele mitotic mediu pentru liposarcoame la pacienții care au avut metastaze a fost 8,375/10 HPF (mediana=5; interval: 2-23), în timp ce în grupul de pacienți fără metastaze indicele mitotic mediu a fost de 3,93/10 HPF (mediana=2; interval: 1-25). Astfel, un indice mitotic crescut a fost asociat cu o scădere a duratei de supraviețuire - testul Mann-Whitney; $p<0.0001$). Indicele mitotic mediu la pacienții care au supraviețuit în perioada de supraveghere a fost 3,562/10 HPF (mediana=5; interval 1-25). Indicele mitotic crescut a prezentat semnificație statistică și pentru supraviețuire (testul Mann-Whitney; $p=0.0011$).

Prezentul studiu a inclus pacienți diagnosticați cu multiple subtipuri histopatologice de liposarcom la care a fost examinată activitatea proliferativă intratumorală prin două metode. Prima metodă a fost reprezentată de evaluarea numărului de figuri mitotice tipice și atipice intratumorale pe 10 câmpuri microscopice HPF, în contextul preparatelor uzuale colorate HE, conform recomandărilor FNCLCC. Având în vedere importanța studiului activității proliferative intratumorale - ca factor de prognostic pentru liposarcom, acest parametru a fost studiat în cazul probelor recoltate și cu ajutorul analizei imunohistochimice pentru expresia marker-ului de proliferare nucleară Ki67. Mediana valorii Ki67 a fost 4,88 (minim= 0,95; maxim=24,6), iar în cazul pacienților care au supraviețuit mediana indicelui mitotic a fost 1,95 (minim=0,93; maxim=22,6).

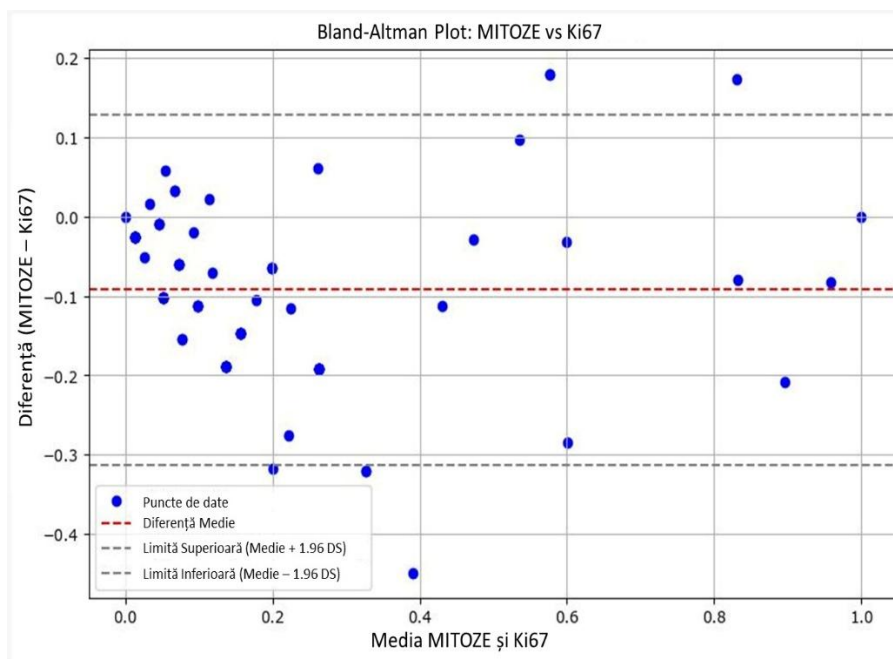


Figura 1 – Analiza Bland Altman pentru compararea valorilor indicelui Ki67 cu numărul de mitoze

În cadrul lotului studiat am evaluat semnificația prezenței necrozei tumorale în liposarcoame. Deși majoritatea tumorilor decelate la pacienții investigați prezentau arii de necroză tumorală, această caracteristică a fost decelată mai frecvent în cazurile care au fost asociate cu metastaze. Rezultatele testului Fisher au arătat că prezența necrozei tumorale este semnificativă statistic pentru boala progresivă ($RR= 8,571$; $95\%CI=1,629-49,89$; $p=0,007$). De asemenea, necroza tumorală a fost identificată frecvent la pacienții care au decedat în timpul perioadei de supraveghere. Rezultatele testului Fisher au arătat că necroza tumorală este semnificativă și pentru o supraviețuire redusă la pacienții cu liposarcom ($RR=3,7$; $95\%CI=1,467-9,919$; $p=0,0043$) – Figura 1.

Discuții

Subtipul histopatologic de liposarcom este o caracteristică importantă care ar trebui întotdeauna raportată având în vedere heterogenitatea proliferărilor tumorale maligne ale țesutului adipos [23]. Rezultatele testului exact Fisher au arătat că subtipul histologic a reprezentat un factor predictiv semnificativ statistic pentru progresia bolii și pentru supraviețuire. Liposarcomul dediferențiat prezintă potențial metastatic crescut, fiind cel mai frecvent diagnostic în cazul pacienților cu boala progresivă. Liposarcomul pleomorf asociază mortalitate ridicată și poate prezenta caracteristici histopatologice ce pot pune probleme de diagnostic diferențial [18, 19].

Un indice mitotic ridicat a fost asociat cu apariția bolii progresive și cu o supraviețuire redusă pe durata urmăririi pacienților, conform rezultatelor testului exact Fisher. Potrivit sistemului FNCLCC, rata mitotică este un parametru important pentru toate subtipurile de liposarcom, fiind utilă în evaluarea prognosticului și în managementul terapeutic [8, 18].

Analiza imunohistochimică a expresiei Ki67 este utilă pentru evaluarea activității proliferative și stabilirii gradului tumoral [22].

Necroza tumorală este un factor histopatologic important asociat cu un prognostic nefavorabil în cazul liposarcoamelor [18, 24]. În lotul studiat, necroza tumorală a fost semnificativă statistic pentru progresia bolii și supraviețuire. Analizând datele disponibile în literatura de specialitate, am constatat că necroza era prezentă în majoritatea liposarcoamelor cu grad înalt de malignitate și are semnificație pentru supraviețuire [18, 25].

ELABORAREA UNUI NOU ALGORITM PENTRU EVALUAREA RISCULUI DE BOALĂ PROGRESIVĂ ȘI DECES ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU LIPOSARCOM

Introducere

Al doilea doilea studiu, pe care l-am efectuat, a avut ca obiectiv analiza semnificației statistice a caracteristicilor histopatologice în relație cu boala progresivă și supraviețuirea. Am constatat că principalele elemente cu valoare prognostică pentru liposarcom sunt subtipul histologic, numărul de mitoze / 10 câmpuri microscopice HPF și necroza tumorală. Activitatea mitotică din cadrul proliferărilor tumorale lipomatoase maligne este un indicator cu valoare prognostică, după cum a fost raportat în literatura științifică și după cum a fost constatat și în cadrul lotului studiat [15, 25]. Un alt element histopatologic identificat ca având valoare prognostică a fost necroza tumorală. Astfel, este necesară elaborarea unui nou algoritm pentru încadrarea tumorilor lipomatoase maligne în subclase cu valoare prognostic-predictivă, în vederea unei descrieri mai amănunțite a leziunii maligne.

Metodologie

Scorul de risc a fost elaborat utilizând variabilele și datele de statistică descriptivă identificate în cadrul aceluiași lot de studiu multicentric care a inclus 77 de pacienți. În prima etapă a studiului, am analizat datele pacienților diagnosticați în perioada 2009-2022. Ulterior, am inclus în studiu un număr suplimentar de 22 de pacienți diagnosticați în cele două spitale în perioada 2022-2023, pentru care am obținut o perioadă de „follow-up” de 2 ani. În total, studiul a inclus 99 de pacienți și a implicat investigarea duratei de supraviețuire a acestora.

Rezultate

Am elaborat algoritmul intitulat scorul LEMON (Liposarcoma Evaluation Mitosis Origin Necrosis) care evaluează subtipul histologic, indicele mitotic și prezența necrozei. Scorul LEMON permite încadrarea liposarcoamelor în două categorii prognostic-predictive: leziuni cu risc scăzut (low-risk) și leziuni cu risc înalt (high-risk).

Evaluarea liposarcoamelor conform scorului LEMON

Subtipul histologic :

1p: liposarcom bine diferențiat

2p: liposarcom mixoid

3p: liposarcom dediferențiat sau pleomorf

Indice mitotic:

1p: ≤ 2 figuri mitotice / 10 HPF

2p: 3-4 figuri mitotice/10 HPF

3p: ≥ 5 figuri mitotice /10 HPF

Necroză tumorală:

1p: fără necroză tumorală

2p: necroză tumorală prezentă

(*Valoare-prag de 2 figuri mitotice /10 HPF și 5 figuri mitotice/10 HPF au fost alese ținând cont de valorile mediane la pacienții fără metastaze, respectiv cu metastaze).

Tumorele cu punctaj cuprins între 3-5 sunt încadrate în categoria de risc scăzut, în timp ce tumorele cu punctaj de 6-8 intră în categoria de risc înalt.

Am constatat că 43 de pacienți din grupul studiat au fost diagnosticați cu tumori de risc scăzut, în timp ce 34 au prezentat tumori cu risc înalt. Testul Fisher a arătat faptul că tumorele evaluate și încadrate conform scorului LEMON în categoria prognostic-predictivă de risc înalt au fost asociate cu boală progresivă (RR=8,853; 95%CI=2,479-33.52; p=0,0001).

Rezultatele testului Fisher arată că tumorele încadrate în categoria de risc înalt conform scorului LEMON au fost asociate cu o supraviețuire redusă (RR=2,951; 95%CI=1,321-6,82; p=0,0091) – Figura 2.

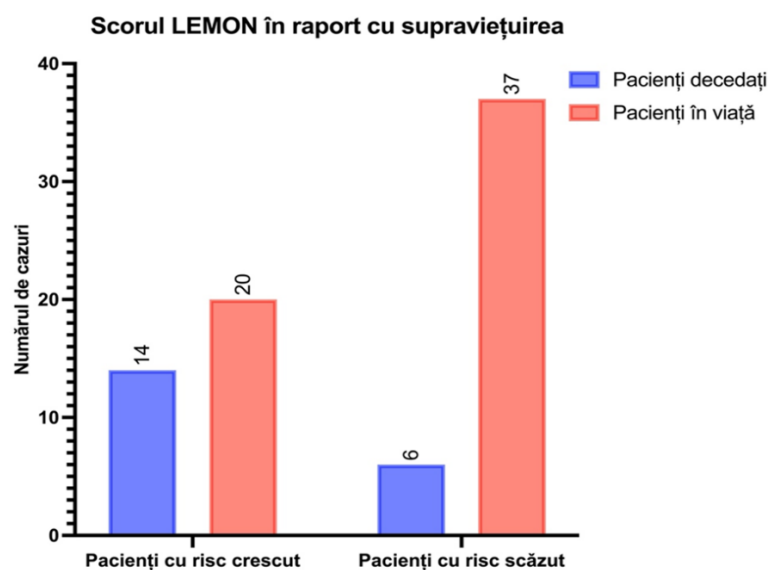


Figura 2 – Scorul LEMON în relație cu supraviețuirea

În cadrul etapei următoare a studiului, am evaluat evoluția supraviețuirii la pacienții cu liposarcom în funcție de scorul LEMON, care ia în considerare indicele mitotic, subtipul histologic și necroza tumorală. Pacienții cu un scor mai mic (3–5), corespunzător riscului scăzut, au avut o rată de supraviețuire constantă în timp, menținându-se la 80% la 5 ani. În contrast, pacienții din categoria de risc înalt (scor 6–8) au înregistrat o scădere semnificativă, atingând doar 54% la 5 ani. Diferența identificată a fost semnificativă statistic, valoarea p fiind de 0,0424 – Figura 3.

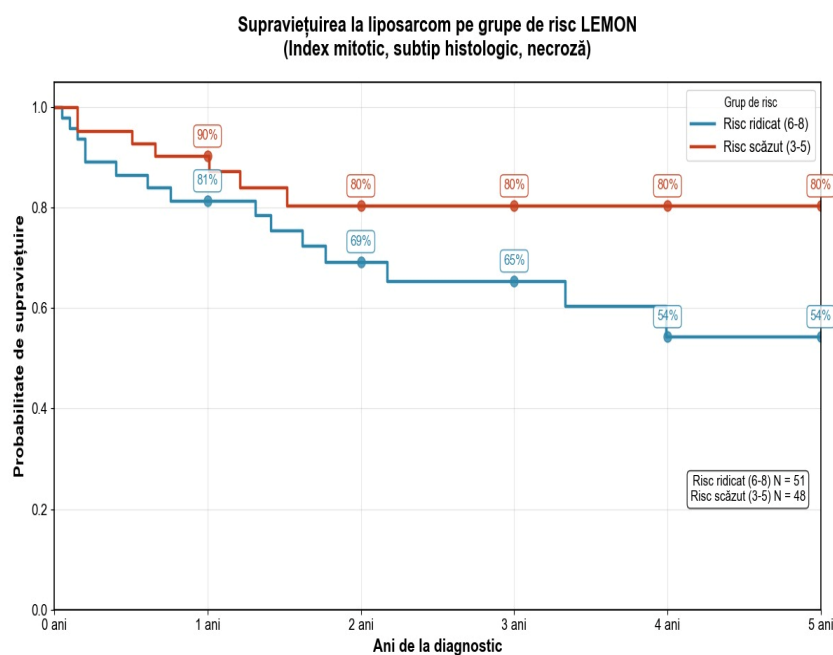


Figura 3 – Evoluția supraviețuirii la pacienții cu liposarcom în funcție de scorul LEMON

Curba Kaplan-Meier oferă o privire de ansamblu asupra supraviețuirii globale a tuturor pacienților incluși în studiu.

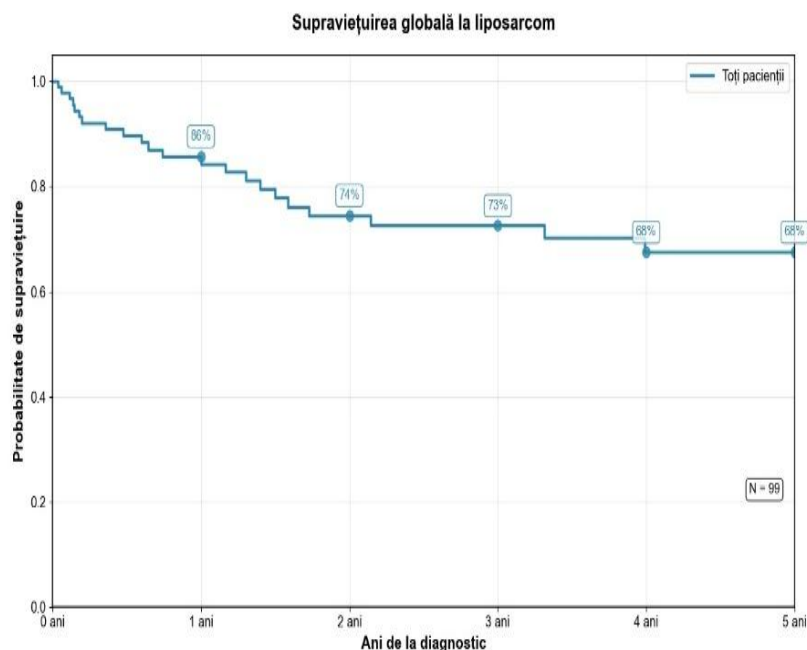


Figura 4 - Analiza Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală a pacienților cu liposarcom incluși în studiu

Curba Kaplan-Meier : la un an de la diagnostic, supraviețuirea este estimată la 86%, însă aceasta scade la 75% la 3 ani și ajunge la 68% la 5 ani, conturând o curbă descendentă, moderată – Figura 4. Observăm că cele mai multe decese au loc în primii doi ani de urmărire, această perioadă reprezentând intervalul de risc maxim pentru pacienți. Subliniem importanța monitorizării atente a pacienților în primii ani după diagnostic.

Discuții

Rezultatele acestui studiu sunt promițătoare, deoarece scorul LEMON poate fi evaluat rapid în timpul unei examinări histopatologice standard, fără costuri suplimentare pentru pacient sau sistemul medical. De asemenea, algoritmul propus este ușor de aplicat și nu necesită experiență extinsă în cazul patologiei sarcoamelor țesuturilor moi. În pofida acestor avantaje evidente, scorul LEMON ar trebui evaluat și validat în continuare, investigând factorii de prognostic independent prin studii pe serii mai mari de pacienți.

STUDIUL HISTOPATOLOGIC ȘI IMUNOHISTOCHIMIC AL LIPOSARCOMULUI DEDIFERENȚIAT CU LOCALIZARE PARTICULARĂ

Liposarcomul dediferențiat se dezvoltă excepțional de rar la nivelul țesuturilor moi somatice ale extremităților [2, 13]. În cadrul studiului al treilea, am raportat cazul unui bărbat în vârstă de 32 de ani care a dezvoltat liposarcom dediferențiat în regiunea coapsei în contextul unui liposarcom mixoid preexistent. Expresia marker-ilor MDM2 și CDK4 în celulele componente tumorale dediferențiate a confirmat diagnosticul de liposarcom dediferențiat dezvoltat pe fondul unui liposarcom mixoid – Figura 5.

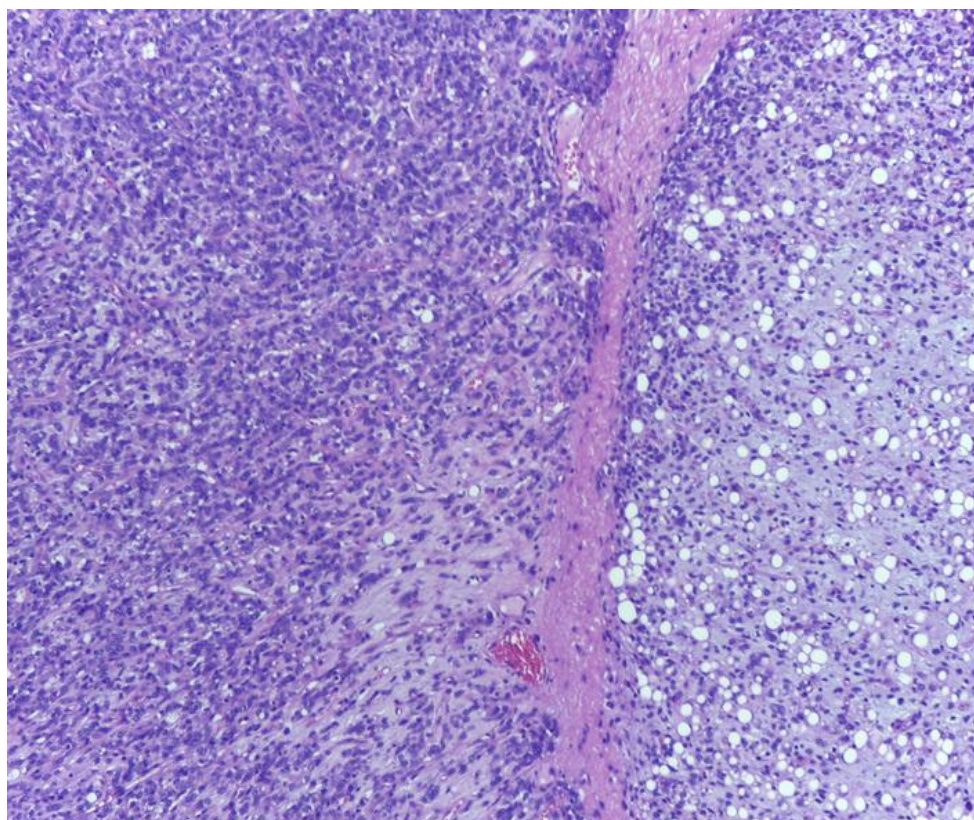


Figura 5 – Liposarcom dediferențiat: Se evidențiază tranziția bruscă a dintre componenta cu diferențiere lipogenă către contingentul tumoral non-lipogenic, format din celule fusiforme cu atipii cito-nucleare marcate; H.E., 100x

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Tema prezentei cercetări doctorale a fost reprezentată de identificarea unor factori clinici și histopatologici cu valoare prognostică în cazul pacienților cu tumori lipomatoase maligne.

Studiile pe care le-am efectuat au fost validate prin stabilirea valorii prognostice a unor elemente histopatologice utilizate pentru evaluarea tumorilor lipomatoase maligne: subtipul histopatologic de liposarcom, numărul de mitoze intratumorale, prezența necrozei tumorale. Evaluarea activității proliferative din liposarcoame a fost examinată și prin metoda complementară imunohistochimică de analiză a expresiei marker-ului Ki67, iar sensibilitatea acestei investigații a fost comparată cu cea a examinării indicelui mitotic pe preparatele uzuale, colorate HE.

Primul studiu, retrospectiv, a avut drept obiectiv identificarea unor indici histopatologici cu valoare prognostică pentru estimarea riscului de apariție al determinărilor secundare tumorale (boală progresivă) și a decesului. Astfel, am evidențiat faptul că liposarcomul dediferențiat și cel pleomorf reprezintă tumorile maligne lipomatoase cu cel mai agresiv comportament clinic și cu evoluție nefavorabilă. Am demonstrat faptul că singurii factori pentru un prognostic nefavorabil sunt: subtipul histopatologic, indicele mitotic crescut și prezența necrozei tumorale, atât în cazul PFS cât și pentru supraviețuirea globală.

Al doilea studiu propune un nou algoritm pentru evaluarea riscului în cazul pacienților diagnosticați cu liposarcom. După realizarea primului studiu, a intervenit necesitatea elaborării unui sistem special de evaluare al riscului pacienților de a dezvolta boală progresivă și deces. Rezultatele studiului sunt relevante, întrucât scorul LEMON constituie o metodă rapidă pentru examinarea histopatologică și nu implică apariția de costuri suplimentare. Algoritmul de evaluare al riscului de boală progresivă și deces pe care l-am propus este ușor de aplicat și nu necesită o experiență extinsă în cazul patologiei țesuturilor moi. Deși prezintă avantaje evidente, scorul LEMON ar trebui evaluat și în alte studii ce ar putea avea ca obiectiv investigare factorilor de prognostic pe loturi mai mari de pacienți.

Studiul al treilea constituie o evaluare riguroasă a particularităților morfologice și imunohistochimice ale liposarcomului dediferențiat cu localizare particulară. Această cercetare a fost realizată pornind de la raportarea unui caz, rar, de liposarcom dediferențiat dezvoltat la nivelul membrului inferior, pe fondul unui liposarcom mixoid preexistent.

Particularitățile cazului sunt reprezentate de localizarea tumorii la nivelul coapsei, în contextul în care liposarcomul dediferențiat are propensiune pentru spațiul retroperitoneal și mediastin și de apariția liposarcomului dediferențiat pe fondul unui liposarcom mixoid preexistent.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Pharmacotherapy for liposarcoma: current and emerging synthetic treatments. *Future Oncol.* 2021 Jul;17(20):2659-2670. doi: 10.2217/fon-2020-1092. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33880964.
2. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/33>
3. Dehner CA, Hagemann IS, Chrisinger JSA. Retroperitoneal Dedifferentiated Liposarcoma. *Am J Clin Pathol.* 2021 Oct 13;156(5):920-925. doi: 10.1093/ajcp/aqab051. PMID: 34125170.
4. Lin X, Davion S, Bertsch EC, Omar I, Nayar R, Laskin WB. Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer grading of soft tissue sarcomas on needle core biopsies using surrogate markers. *Hum Pathol.* 2016 Oct;56:147-54. doi: 10.1016/j.humpath.2016.06.008. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27346575.
5. Lee ATJ, Thway K, Huang PH, Jones RL. Clinical and Molecular Spectrum of Liposarcoma. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 10;36(2):151-159. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9598. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29220294; PMCID: PMC5759315.
6. Amer KM, Congiusta DV, Thomson JE, Elsamna S, Chaudhry I, Bozzo A, Amer R, Siracuse B, Ghert M, Beebe KS. Epidemiology and survival of liposarcoma and its subtypes: A dual database analysis. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Jul;11(Suppl 4):S479-S484. doi: 10.1016/j.jcot.2020.04.013. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32774015; PMCID: PMC7394804.
7. Wan L, Tu C, Qi L, Li Z. Survivorship and prognostic factors for pleomorphic liposarcoma: a population-based study. *J Orthop Surg Res.* 2021 Mar 4;16(1):175. doi: 10.1186/s13018-021-02327-3. Erratum in: *J Orthop Surg Res.* 2021 Mar 29;16(1):228. PMID: 33663547; PMCID: PMC7931523.
8. Graham DS, Qorbani A, Eckardt MA, Klingbeil KD, Chen LY, Chopra S, Eilber FC, Dry SM. Does "Low-Grade" Dedifferentiated Liposarcoma Exist? The Role of Mitotic Index in Separating Dedifferentiated Liposarcoma From Cellular Well-differentiated Liposarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2023 Jun 1;47(6):649-660. doi: 10.1097/PAS.0000000000002037. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37057834.

9. Sun P, Ma R, Liu G, Wang L, Chang H, Li Y. Pathological prognostic factors of retroperitoneal liposarcoma: comprehensive clinicopathological analysis of 124 cases. *Ann Transl Med.* 2021 Apr;9(7):574. doi: 10.21037/atm-21-972. PMID: 33987272; PMCID: PMC8105808.
10. Agaimy A, Michal M, Hadravsky L, Michal M. Dedifferentiated liposarcoma composed predominantly of rhabdoid/epithelioid cells: a frequently misdiagnosed highly aggressive variant. *Hum Pathol.* 2018 Jul;77:20-27. doi: 10.1016/j.humpath.2017.12.025. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29307627.
11. Wakely PE Jr, Wangsiricharoen S, Ali SZ. Pleomorphic liposarcoma: A clinicopathologic study of 20 FNA cases. *Cancer Cytopathol.* 2022 Sep;130(9):705-713. doi: 10.1002/cncy.22580. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35447010.
12. Abbas Manji G, Singer S, Koff A, Schwartz GK. Application of molecular biology to individualize therapy for patients with liposarcoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:213-8. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.213. PMID: 25993159.
13. **Ciongariu AM**, Dumitru AV, Cîrstoiu C, Crețu B, Sajin M, Țăpoi DA, Ciobănoiu AD, Bejenariu A, Marin A, Costache M. The Conundrum of Dedifferentiation in a Liposarcoma at a Peculiar Location: A Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2023 May 17;59(5):967. doi: 10.3390/medicina59050967. PMID: 37241198; PMCID: PMC10224154. – 77
14. Tyler R, Wanigasooriya K, Taniere P, Almond M, Ford S, Desai A, Beggs A. A review of retroperitoneal liposarcoma genomics. *Cancer Treat Rev.* 2020 Jun;86:102013. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102013. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32278233.
15. **Ciongariu AM**, Țăpoi DA, Dumitru AV, Bejenariu A, Marin A, Costache M. Pleomorphic Liposarcoma Unraveled: Investigating Histopathological and Immunohistochemical Markers for Tailored Diagnosis and Therapeutic Innovations. *Medicina (Kaunas).* 2024 Jun 7;60(6):950. doi: 10.3390/medicina60060950. PMID: 38929567; PMCID: PMC11205576.
16. Scapa JV, Cloutier JM, Raghavan SS, Peters-Schulze G, Varma S, Charville GW. DDIT3 Immunohistochemistry Is a Useful Tool for the Diagnosis of Myxoid Liposarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2021 Feb 1;45(2):230-239. doi:

10.1097/PAS.0000000000001564. PMID: 32815829; PMCID: PMC7796975.

17. Mariño-Enríquez A, Hornick JL, Dal Cin P, Cibas ES, Qian X. Dedifferentiated liposarcoma and pleomorphic liposarcoma: a comparative study of cytomorphology and MDM2/CDK4 expression on fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol.* 2014 Feb;122(2):128-37. doi: 10.1002/cncy.21362. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24227706.
18. **Ciongariu AM**, Țăpoi DA, Dumitru AV, Enache V, Marin A, Creangă CA, Costache M. "Enhancing Liposarcoma Prognosis - A New Predictive Scoring System Integrating Histopathological Insights". *Cancer Manag Res.* 2025 Feb 17;17:331-348. doi: 10.2147/CMAR.S504889. PMID: 39990278; PMCID: PMC11844267
19. Wakely PE Jr, Wangsiricharoen S, Ali SZ. Pleomorphic liposarcoma: A clinicopathologic study of 20 FNA cases. *Cancer Cytopathol.* 2022 Sep;130(9):705-713. doi: 10.1002/cncy.22580. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35447010.
20. Al Kindi AH, Al Kindi FA, Al Riyami M, Khalil E. Giant Mediastinal Myxoid Pleomorphic Liposarcoma. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2023 May;23(2):271-273. doi: 10.18295/squmj.12.2022.064. Epub 2023 May 31. PMID: 37377819; PMCID: PMC10292584.
21. Kovatcheva M, Liu DD, Dickson MA, Klein ME, O'Connor R, Wilder FO, Socci ND, Tap WD, Schwartz GK, Singer S, Crago AM, Koff A. MDM2 turnover and expression of ATRX determine the choice between quiescence and senescence in response to CDK4 inhibition. *Oncotarget.* 2015 Apr 10;6(10):8226-43. doi: 10.18632/oncotarget.3364. PMID: 25803170; PMCID: PMC4480747.
22. Machado I, Cruz J, Righi A, Gambarotti M, Ferrari C, Ruengwanichayakun P, Giner F, Rausell N, Lavernia J, Sugita S, Najera L, Suarez L, Sanjuan X, García JAN, García Del Muro FJ, Gómez-Mateo MC, Valladares MM, Ramos-Oliver I, Romagosa C, Parafioriti A, Elisabetta A, di Bernardo A, Navarro S, Hasegawa T, Arana E, Llombart-Bosch A. Ki-67 immunoexpression and radiological assessment of necrosis improves accuracy of conventional and modified core biopsy systems in predicting the final grade assigned to adult-soft tissue sarcomas. *An international*

- collaborative study. *Pathol Res Pract*. 2021 Sep;225:153562. doi: 10.1016/j.prp.2021.153562. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34329836.
23. Chávez M, Ziegler G, Cotrina J, Galarreta J, de la Cruz M, Mantilla R. Current situation of soft tissue sarcomas: Registry of a Latin American cancer institute. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2019 Apr;97(4):203-212. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2019.01.005. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30777256.
24. Kaiser D, Schelm M, Gerber C, Brown ML, Müller DA. The effect of preoperative radiotherapy on surgical resectability, tumor volume and the necrosis rate of soft tissue sarcomas: A retrospective single-center analysis. *Surg Oncol*. 2021 Dec;39:101668. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101668. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34653769.
25. Yu ZY, Gao JW, Liu N, Zhou SX, Zhao XD, Li PY. Predictive factors and a novel nomogram for recurrence of primary retroperitoneal liposarcoma: Comprehensive analysis of 128 cases. *Oncol Lett*. 2023 Apr 28;25(6):257. doi: 10.3892/ol.2023.13843. PMID: 37485421; PMCID: PMC10360145