

# Современные критерии оценки лечебного патоморфоза синовиальной саркомы: клиническое значение и прогнозирование исходов

Д.Р. Махачев<sup>1</sup>, Д.В. Буланов<sup>1</sup>, Д.М. Аметов<sup>1</sup>, М.О. Абакаров<sup>1</sup>, А.Р. Абачараева<sup>1</sup>, П.А. Багандова<sup>1</sup>, Р.М. Габидуллаев<sup>1</sup>, А.Д. Джанбориев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10

**Контакты:** Далгат Рамазанович Махачев [dalgat2002@mail.ru](mailto:dalgat2002@mail.ru)

Синовиальная саркома представляет собой редкую злокачественную опухоль мягких тканей, характеризующуюся высокой агрессивностью и склонностью к метастазированию. Оценка лечебного патоморфоза играет ключевую роль в прогнозировании исходов заболевания и выборе оптимальной тактики терапии. В данной статье рассматриваются морфологические и молекулярные особенности синовиальной саркомы, существующие классификации патоморфоза, современные методы его оценки, а также прогностическая значимость степени патоморфоза. Особое внимание уделяется влиянию различных факторов на эффективность терапии, перспективам персонализированной медицины и внедрению инновационных технологий в диагностику и лечение данной опухоли.

**Ключевые слова:** синовиальная саркома, лечебный патоморфоз, прогнозирование, молекулярный маркер, персонализированная терапия, метастазирование, иммуногистохимическое исследование

**Для цитирования:** Махачев Д.Р., Буланов Д.В., Аметов Д.М. и др. Современные критерии оценки лечебного патоморфоза синовиальной саркомы: клиническое значение и прогнозирование исходов. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2025;17(2):73–82.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2025-17-2-73-82>

## MODERN CRITERIA FOR ASSESSING THE THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF SYNOVIAL SARCOMA: CLINICAL SIGNIFICANCE AND OUTCOME PREDICTION

D.R. Makhachev<sup>1</sup>, D.V. Bulanov<sup>1</sup>, D.M. Ametov<sup>1</sup>, M.O. Abakarov<sup>1</sup>, A.R. Abacharaeva<sup>1</sup>, P.A. Bagandova<sup>1</sup>, R.M. Gabibullaev<sup>1</sup>, A.D. Dzhanboriev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia

**Contacts:** Dalgat Ramazanovich Makhachev [dalgat2002@mail.ru](mailto:dalgat2002@mail.ru)

Synovial sarcoma is a rare malignant soft tissue tumor characterized by high aggressiveness and a propensity for metastasis. The assessment of therapeutic pathomorphosis plays a crucial role in predicting disease outcomes and selecting the optimal treatment strategy. This article discusses the morphological and molecular characteristics of synovial sarcoma, existing classifications of pathomorphosis, modern assessment methods, and the prognostic significance of pathomorphosis degree. Special attention is given to the impact of various factors on treatment efficacy, the prospects of personalized medicine, and the integration of innovative technologies in the diagnosis and management of this tumor.

**Keywords:** synovial sarcoma, therapeutic pathomorphosis, prognosis, molecular marker, personalized therapy, metastasis, immunohistochemistry

**For citation:** Makhachev D.R., Bulanov D.V., Ametov D.M. et al. Modern criteria for assessing the therapeutic pathomorphosis of synovial sarcoma: clinical significance and outcome prediction. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2025;17(2):73–82. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2025-17-2-73-82>

## Введение

Синовиальная саркома (СС) представляет собой редкую, но крайне агрессивную злокачественную опухоль, развивающуюся из мягких тканей. На долю данной патологии приходится около 10 % всех случаев сарком. СС — самая распространенная разновидность этих злокачественных опухолей. Чаще всего она диагностируется у пациентов молодого и среднего возраста, преимущественно от 15 до 40 лет. Это заболевание характеризуется высокой степенью злокачественности, быстрым прогрессированием и склонностью к раннему метастазированию. Метастазы СС чаще всего развиваются в легких, что значительно усложняет лечение и ухудшает прогноз [1, 2].

Одной из ключевых особенностей СС является выраженная гистологическая гетерогенность. Это означает, что опухоль может иметь разнообразное строение и включать различные типы клеток, что затрудняет ее диагностику и требует применения современных методов исследования. Кроме того, СС обладает уникальными молекулярными характеристиками, среди которых особое значение имеет хромосомная транслокация  $t(X;18)$ . Такая генетическая аномалия приводит к образованию гибридного гена *SS18-SSX*, который играет ключевую роль в развитии опухоли. Данный маркер выявляют более чем у 90 % пациентов с СС, что делает его важным инструментом диагностики и дифференциации этого заболевания.

Заболеваемость СС относительно низкая. Однако, несмотря на редкость, эта патология представляет серьезную угрозу для жизни пациентов. Прогноз во многом зависит от стадии, на которой выявлена опухоль, а также от эффективности лечения. Пятилетняя выживаемость варьирует от 50 до 70 %, причем наилучшие результаты наблюдаются у пациентов с локализованными формами заболевания, которые получили своевременное и комплексное лечение, включающее хирургическое вмешательство, лучевую (ЛТ) и химиотерапию (ХТ) [3, 4].

В последние годы внимание исследователей все больше привлекает изучение лечебного патоморфоза — изменений в опухолевой ткани, возникающих под воздействием терапии. Их анализ позволяет объективно оценить, как опухоль реагирует на неoadъювантное лечение, и скорректировать дальнейшую тактику ведения пациента. Это особенно важно в случае СС с учетом ее агрессивного характера и склонности к рецидивированию. Современные исследования направлены на поиск новых молекулярных терапевтических мишеней, а также разработку персонализированных подходов к лечению, которые позволяют улучшить прогноз и качество жизни пациентов. При высокой степени патоморфоза некроз составляет более 90 % от общей площади опухолевой ткани, наблюдаются более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости. В то же время низкая степень патомор-

фоза свидетельствует о резистентности опухоли к лечению и ассоциируется с повышенным риском развития рецидива и метастазирования [5–7].

Цель работы — всесторонний анализ современных критериев оценки лечебного патоморфоза при СС, их роли в прогнозировании исходов заболевания, а также факторов, которые могут влиять на ответ опухоли на терапию.

В статье рассматриваются как морфологические параметры, так и современные молекулярно-генетические маркеры, которые позволяют более точно оценить изменения в опухолевой ткани после неoadъювантной терапии. Особое внимание уделяется прогностическому значению этих критериев, включая их связь с выживаемостью пациентов, риском рецидивирования и метастазирования. Кроме того, в работе анализируются ключевые факторы, способные повлиять на эффективность лечения, такие как стадия заболевания, гистологический подтип опухоли, наличие специфических генетических мутаций (в частности, транслокации  $t(X;18)$ ), индивидуальные особенности пациента. В статье также рассматриваются перспективы использования данных критериев в клинической практике.

Включение современных методов оценки патоморфоза в алгоритмы диагностики и лечения позволит не только более точно оценить ответ опухоли на терапию, но и разработать персонализированные стратегии лечения, учитывающие биологические особенности каждого пациента. Это открывает новые возможности для повышения эффективности терапии, улучшения прогноза и качества жизни больных СС, что особенно актуально в условиях ограниченного числа эффективных методов лечения этого агрессивного заболевания.

## Морфологические и молекулярные характеристики синовиальной саркомы

Выделяют 3 основных гистологических подтипа СС, различающихся морфологическими и клиническими особенностями:

- монофазную СС — состоит исключительно из веретеновидных клеток, напоминающих фибробласты, и отличается высокой агрессивностью. Часто этот вариант сложен для диагностики и требует дополнительных молекулярных исследований [8];
- бифазную СС — содержит как веретеновидные, так и эпителиальные клетки, что позволяет легче ее идентифицировать при гистологическом анализе. Этот подтип характеризуется более благоприятным прогнозом по сравнению с монофазной СС [9];
- низкодифференцированную СС — наиболее злокачественный вариант, характеризующийся высокой митотической активностью, значительным атипизмом клеток и быстрым прогрессированием. Данный подтип ассоциируется с агрессивным клиническим течением и низкой выживаемостью

пациентов. Этот гистологический вариант опухоли часто демонстрирует устойчивость к стандартной ХТ, что требует поиска новых терапевтических стратегий, включая использование таргетных препаратов и иммунотерапию [10].

### Молекулярные маркеры синовиальной саркомы

Основным молекулярным маркером СС является транслокация  $t(X;18)$ , приводящая к образованию химерного гена *SS18-SSX*, который играет ключевую роль в патогенезе опухоли. Эта транслокация представляет собой специфическую генетическую аномалию, встречающуюся в 95 % случаев СС, и служит надежным критерием диагностики этой патологии. Данная генетическая перестройка приводит к нарушению нормальной функции SWI/SNF-комплекса, регулирующего ремоделирование хроматина, что способствует злокачественной трансформации клеток. Из-за высокой специфичности этого маркера определение *SS18-SSX* входит в стандартные диагностические процедуры, особенно в случаях, когда морфологическая картина опухоли затрудняет установление диагноза [11].

Также молекулярными маркерами СС являются:

- Ki-67 — маркер пролиферативной активности опухоли, отражающий скорость клеточного деления. Его высокая экспрессия (>30 %) коррелирует с неблагоприятным прогнозом, быстрым прогрессированием заболевания и низкой чувствительностью к ХТ. Использование Ki-67 в сочетании с другими маркерами помогает оценить агрессивность опухоли и ее чувствительность к противоопухолевому лечению [12];
- ген *TP53* — мутации в данном гене ассоциируются с резистентностью опухоли к ХТ и высоким риском развития рецидива. Известно, что продукт данного гена — белок p53 — участвует в регуляции клеточного цикла и индукции апоптоза в ответ на повреждение ДНК. Его инактивация делает опухолевые клетки менее восприимчивыми к индуцированной гибели, что способствует их выживанию даже при агрессивном лечении [13];
- Bcl-2 — регулирует апоптоз, его гиперэкспрессия способствует выживанию опухолевых клеток. Повышенная экспрессия Bcl-2 отмечается в большинстве случаев СС, что делает этот маркер перспективным для разработки таргетной терапии, направленной на подавление антиапоптотических сигналов [14];
- фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — играет ключевую роль в ангиогенезе, способствуя формированию сосудистой сети, необходимой для питания опухоли и ее прогрессии. Высокий уровень VEGF коррелирует с усиленной инвазией опу-

левых клеток, склонностью к метастазированию и низкой чувствительностью к лечению. Ингибирование этого маркера может быть потенциальной терапевтической стратегией для подавления роста опухоли [15].

### Иммуногистохимические характеристики синовиальной саркомы

Иммуногистохимический анализ СС включает оценку следующих маркеров:

- TLE1 (transducin-like enhancer of split 1) — наиболее специфический маркер, присутствующий в 90 % СС. Этот транскрипционный фактор участвует в подавлении дифференцировки клеток и ассоциирован с активностью комплекса *SS18-SSX*. Определение экспрессии TLE1 используют в диагностике СС, особенно в дифференциальной, чтобы отличить эту опухоль от других видов сарком [16];
- эпителиальный мембранный антиген (ЕМА) — положительная экспрессия этого маркера наблюдается у большинства пациентов с бифазной СС и помогает в дифференциальной диагностике этой опухоли и других новообразований мягких тканей. ЕМА экспрессируется преимущественно в эпителиальных структурах опухоли, что делает его полезным маркером для подтверждения диагноза [17];
- цитокератины 7 и 19 — встречаются в эпителиальных компонентах бифазной СС и могут использоваться для уточнения диагноза. Цитокератины играют большую роль в поддержании клеточной структуры и могут быть полезны в дифференциальной диагностике сарком и карцином [18].

### Генетические мутации и их влияние на терапевтический ответ синовиальной саркомы

Помимо транслокации  $t(X;18)$  у пациентов с СС могут наблюдаться другие молекулярно-генетические изменения, влияющие на течение заболевания и чувствительность опухоли к лечению. К ним относятся:

- мутации в гене *TP53* — ассоциированы с более агрессивным фенотипом опухоли и плохим ответом на ХТ. *TP53* является ключевым регулятором клеточного цикла и отвечает за запуск механизмов апоптоза в случае повреждения ДНК. Его инактивация приводит к неограниченному росту опухолевых клеток и снижению их чувствительности к терапии [19];
- экспрессия рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) — ее повышение связано с чувствительностью к ингибиторам пути IGF-1, что открывает перспективы для таргетной терапии. Данный путь активно участвует в регуляции роста опухолевых клеток, а ингибирование IGF-1R может привести к снижению их пролиферации и повышению эффективности стандартной терапии [20].

### Патоморфоз опухоли: критерии оценки

Лечебный патоморфоз представляет собой сложный процесс, включающий совокупность структурных и функциональных изменений, происходящих в опухолевой ткани под воздействием терапии. Эти изменения затрагивают как саму опухоль, так и ее микроокружение, что делает патоморфоз важным индикатором эффективности лечения. В процессе лечебного патоморфоза наблюдаются гибель опухолевых клеток (за счет как апоптоза, так и некроза), перестройка межклеточного матрикса, активация воспалительной реакции организма, а также изменения в стромальных и иммунных компонентах опухолевого микроокружения.

Высокая степень лечебного патоморфоза, которая проявляется значительным некрозом опухолевых клеток, снижением их пролиферативной активности (что может быть подтверждено, например, снижением индекса Ki-67) и выраженной фиброзной трансформацией ткани, считается благоприятным прогностическим признаком. Такие изменения свидетельствуют о том, что опухоль чувствительна к лечению, будь то ХТ, ЛТ или таргетная терапия. Клинически это коррелирует с улучшением онкологических исходов, включая увеличение общей и безрецидивной выживаемости, а также снижение риска возникновения местного рецидива и отдаленного метастазирования.

Однако степень лечебного патоморфоза может варьировать в зависимости от множества факторов, таких как гистологический тип опухоли, ее молекулярно-генетические особенности, стадия заболевания, а также индивидуальные характеристики пациента. Например, при СС наличие транслокации t(X;18) и экспрессия гибридного гена *SS18-SSX* могут влиять на чувствительность опухоли к терапии и, соответственно, на степень патоморфоза [21].

Для объективной патоморфологической оценки степени лечебного патоморфоза разработаны несколько классификационных систем, позволяющих стандартизировать интерпретацию морфологических изменений:

- система оценки степени опухолевой регрессии (tumor regression grade, TRG) — различные шкалы для оценки морфологического ответа опухоли на лечение. Подобные системы играют большую роль в прогнозировании общей и безрецидивной выживаемости [22];
- шкала Mandard — 5-уровневая шкала, оценивающая степень фиброза и наличие остаточных опухолевых клеток. Является одной из разновидностей системы TRG. Максимальная степень регрессии (TRG1) соответствует полному исчезновению опухолевых клеток и замещению ткани фиброзом, что указывает на благоприятный прогноз [23];

- классификация Salzer—Kuntschik — 7-балльная шкала, используемая для оценки сарком, основанная на степени некроза и морфологических изменениях в опухоли. Высокий балл по данной системе свидетельствует о слабом регрессе опухоли и неблагоприятном прогнозе [24].

Также для оценки степени лечебного патоморфоза определяют остаточную опухолевую массу (residual cancer burden) — количественный показатель, основанный на выявлении остаточной опухолевой ткани, степени некроза и вовлеченности регионарных лимфатических узлов в патологический процесс. Этот параметр применяют для более точной оценки ответа опухоли на неоадьювантную терапию [25].

### Методы оценки патоморфоза

Современные методы определения лечебного патоморфоза предполагают многоуровневый подход, который включает комплексную оценку морфологических, молекулярных и функциональных изменений, происходящих в опухолевой ткани под воздействием терапии. Такой всесторонний анализ позволяет не только определить степень повреждения опухоли, но и понять механизмы ее ответа на лечение, что имеет ключевое значение для прогнозирования исходов и оптимизации терапевтических стратегий.

**Морфологическая оценка.** Патоморфологический анализ опухоли остается основным методом оценки лечебного патоморфоза. Он включает гистологическое исследование опухолевой ткани, полученной после проведения неоадьювантной терапии или хирургического вмешательства. Основные параметры, которые оцениваются при патоморфологическом исследовании:

- степень некроза опухолевых клеток (выраженность некроза коррелирует с эффективностью терапии);
- снижение пролиферативной активности (оценивается по индексу Ki-67 или другим маркерам пролиферации);
- наличие фиброза и склеротических изменений в опухолевой ткани;
- изменения в сосудистой сети опухоли (например, уменьшение ангиогенеза).

**Молекулярные методы.** С активным развитием молекулярно-биологических методов в онкоморфологии все большее значение приобретает анализ генетических и эпигенетических изменений в опухолевой ткани. К основным молекулярным методам относятся:

- иммуногистохимическое исследование, используемое для выявления специфических белков-маркеров СС, таких как *SS18-SSX*;
- молекулярно-генетический анализ (например, флуоресцентная гибридизация *in situ* или полимеразная цепная реакция), применяемый для обнару-



жения хромосомных транслокаций, мутаций и других генетических аномалий;

- оценка экспрессии генов, связанных с ответом на терапию, апоптозом и пролиферацией.

**Функциональная оценка опухолевой ткани.** Функциональные методы позволяют оценить не только структурные, но и динамические изменения в опухоли. К таким методам относятся:

- методы визуализации (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией), которые помогают определить изменение размеров опухоли, ее метаболической активности и васкуляризации;
- оценка биохимических маркеров в крови или других биологических жидкостях, которые могут отражать ответ опухоли на терапию;
- исследование опухолевого микроокружения, включая иммунный ответ (например, инфильтрация опухоли лимфоцитами) и изменения в стромальных компонентах.

**Интеграция данных.** Современные подходы предполагают интеграцию данных, полученных с помощью различных методов, для создания более полной картины лечебного патоморфоза. Это позволяет не только оценить текущее состояние опухоли, но и спрогнозировать ее дальнейшее поведение, а также скорректировать лечение в случае его недостаточной эффективности. Внедрение в клиническую практику современных методик оценки лечебного патоморфоза открывает новые возможности для использования персонализированного подхода к терапии. Например, применение молекулярных маркеров и функциональных методов позволяет более точно определить группу пациентов, которые могут получить максимальную пользу от конкретного вида лечения. Это особенно важно для таких заболеваний, как СС, агрессивное течение и ограниченные варианты лечения которых требуют максимально точного прогнозирования и индивидуального подхода [26–29].

### Прогностическая значимость лечебного патоморфоза

Одним из ключевых факторов, определяющих прогноз пациентов с СС, является степень выраженности лечебного патоморфоза, который отражает ответ опухоли на терапию. Результаты многочисленных клинических исследований подтвердили, что больные, у которых после неoadъювантной терапии наблюдается высокая степень некроза опухоли (более 90 % от общей площади опухолевой ткани), имеют значительно лучшие онкологические исходы. Пятилетняя выживаемость таких пациентов достигает 70–80 %, что связано с высокой чувствительностью опухоли к лечению и значительным снижением остаточной

опухолевой массы. Выраженный патоморфоз, включающий обширный некроз (более 50 % от общей площади опухолевой ткани) и значительное снижение пролиферативной активности опухолевых клеток, выявляемый при иммуногистохимическом исследовании в реакции с антителом Ki-67, и наличие фиброзных изменений межклеточной стромы опухоли свидетельствуют о том, что терапия эффективно подавляет рост опухоли и снижает риск возникновения рецидива и метастазирования.

У пациентов с низкой степенью лечебного патоморфоза (менее 50 % некроза от общей площади опухолевой ткани) прогноз значительно хуже. В таких случаях 5-летняя выживаемость снижается до 30–40 %, что связано с высокой частотой развития рецидивов и отдаленного метастазирования. Недостаточный регресс опухоли после терапии указывает на ее агрессивный фенотип, возможную резистентность к стандартным методам лечения и сохранение значительного количества жизнеспособных опухолевых клеток. Это подчеркивает важность тщательной оценки патоморфоза для определения дальнейшей тактики лечения. При СС с низкой степенью лечебного патоморфоза требуется пересмотр терапевтической стратегии [30, 31]. В таких случаях могут быть применены комбинированные подходы, включающие:

- интенсификацию ХТ с использованием новых схем или препаратов;
- использование таргетной терапии, направленной на специфические молекулярные мишени, такие как гибридный ген *SS18-SSX* или другие генетические аномалии, характерные для синовиальной саркомы;
- применение иммунотерапии, которая может усилить противоопухолевый иммунный ответ и повысить эффективность лечения;
- персонализацию лечения на основе молекулярно-генетического профиля опухоли.

### Корреляция лечебного патоморфоза с локальным рецидивом и метастазированием

Степень лечебного патоморфоза является важным прогностическим фактором, который оказывает значительное влияние на вероятность развития локального рецидива и отдаленных метастазов у пациентов с СС. По данным ретроспективных исследований, у больных с низким уровнем регресса опухоли после ХТ наблюдается повышенный риск формирования локального рецидива, который чаще всего возникает в течение первых 2 лет после завершения лечения. Это связано с наличием остаточных опухолевых клеток, которые сохраняют способность к пролиферации, инвазии и дальнейшему распространению. Такие клетки могут стать источником рецидива, что указывает на необходимость тщательного мониторинга и свое-

временного вмешательства [32]. Кроме того, метастазирование, особенно в легкие, которые являются наиболее распространенной локализацией отдаленного распространения СС, также чаще наблюдается у пациентов с низкой степенью лечебного патоморфоза. Незначительный некроз опухоли свидетельствует о ее устойчивости к терапии и сохранении высокой биологической активности, что способствует миграции опухолевых клеток в кровоток и лимфатическую систему. Напротив, пациенты с высоким уровнем некроза опухоли (90 % от общей площади опухолевой ткани) имеют значительно меньший риск развития отдаленных метастазов, поскольку интенсивное разрушение опухолевых клеток под воздействием терапии снижает их способность к диссеминации.

Включение показателей патоморфоза в клинические протоколы открывает новые возможности для использования персонализированного подхода к лечению. Например, пациенты с низким уровнем патоморфоза могут быть кандидатами для более агрессивной терапии, включая комбинацию ХТ, таргетной и иммунотерапии, в то время как пациенты с высокой степенью некроза могут получить пользу от менее интенсивных режимов, что снижает риск токсичности и улучшает качество жизни. Внедрение оценки патоморфоза в клиническую практику позволяет не только точнее определить прогноз, но и оптимизировать стратегию лечения с учетом особенностей опухоли каждого больного. Это способствует повышению общей выживаемости и снижению частоты развития рецидивов и метастазов, что особенно важно для пациентов с таким агрессивным заболеванием, как СС [33].

### **Значимость наличия остаточной опухолевой ткани после неoadъювантной терапии**

Наличие остаточной опухолевой ткани после неoadъювантного лечения является важным прогностическим маркером, поскольку может свидетельствовать о частичной или полной устойчивости опухоли к терапии. Определение остаточной опухоли после лечения имеет решающее значение для прогнозирования клинических исходов и выживаемости пациентов. Жизнеспособные опухолевые клетки, сохраняющиеся после ХТ или ЛТ, могут продолжать пролиферировать, формируя новые опухолевые очаги и повышая вероятность возникновения рецидива. Это особенно актуально при саркомах мягких тканей, в том числе при СС, которая часто демонстрирует гетерогенный ответ на лечение.

Согласно результатам ряда исследований пациентов с выраженным лечебным патоморфозом, но сохраняющейся активной опухолевой популяцией имеют худший прогноз по сравнению с пациентами, у которых отмечается полный регресс опухоли. В частности, выявлено, что остаточные опухолевые клетки

характеризуются высокой экспрессией маркеров резистентности к терапии, таких как Р-гликопротеин (Р-gp), который участвует в активном выведении цитостатиков из клеток, снижая их эффективность. Еще одной важной особенностью остаточной опухолевой ткани является ее способность активировать процессы ангиогенеза, что благоприятствует усиленному питанию опухолевых клеток и их дальнейшему распространению [34, 35].

### **Роль микроокружения опухоли в формировании устойчивости к терапии**

Микроокружение опухоли представляет собой сложную и динамичную внутриопухолевую экосистему, которая включает не только опухолевые клетки, но и разнообразные компоненты, такие как внеклеточный матрикс, иммунные клетки (лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), фибробласты, эндотелиальные клетки, а также сигнальные молекулы, цитокины и факторы роста. Компоненты этой системы находятся в постоянном взаимодействии друг с другом, регулируя процессы роста опухоли, ее инвазии, метастазирования и устойчивости к терапии. В случае СС микроокружение опухоли играет особенно важную роль, поскольку его изменения могут существенно влиять на ответ опухоли на неoadъювантное лечение и определять клинические исходы.

**Роль иммунных клеток.** Иммунные клетки, такие как опухоль-ассоциированные макрофаги и лимфоциты, являются ключевыми компонентами опухолевого микроокружения. Они способны как подавлять, так и стимулировать рост опухоли в зависимости от их фенотипа и функциональной активности. Например, макрофаги типа М2 способствуют прогрессированию опухоли, подавляя иммунный ответ и стимулируя ангиогенез, в то время как цитотоксические Т-лимфоциты способны уничтожать опухолевые клетки. При СС инфильтрация опухоли иммунными клетками может быть связана с более выраженным терапевтическим эффектом, что подчеркивает значение иммунного компонента в формировании лечебного патоморфоза.

Влияние опухоль-ассоциированных макрофагов связано с их способностью секретировать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины 6 и 10, которые поддерживают уклонение опухоли от иммунного ответа и способствуют развитию устойчивости к терапии. Высокая инфильтрация опухоль-ассоциированных макрофагов коррелирует с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском рецидива заболевания после лечения. В связи с этим активно разрабатываются терапевтические стратегии, направленные на ремодуляцию опухолевого микроокружения, включая ингибиторы ангиогенеза (например, бевацизумаб), иммуномодулирующие препараты и селективные ингибиторы HIF-1 $\alpha$ .

**Внеклеточный матрикс и фибробласты.** Внеклеточный матрикс и опухоль-ассоциированные фибробласты играют большую роль в поддержании структуры опухоли и ее микроокружения. Опухоль-ассоциированные фибробласты могут секретировать цитокины и факторы роста, которые способствуют выживанию опухолевых клеток и их устойчивости к терапии. При СС изменения во внеклеточном матриксе, такие как фиброз или ремоделирование, могут влиять на доступность лекарственных препаратов и эффективность лечения.

**Ангиогенез и эндотелиальные клетки.** Образование новых кровеносных сосудов (ангиогенез) оказывает значительное влияние на рост и метастазирование опухоли. Эндотелиальные клетки, выстилающие сосуды, взаимодействуют с опухолевыми клетками, обеспечивая их кислородом и питательными веществами. При СС подавление ангиогенеза может усилить эффект неоадьювантной терапии, что делает этот процесс важной терапевтической мишенью. Изменения в микроокружении опухоли могут значительно влиять на ответ СС на неоадьювантное лечение. Например, активация иммунного ответа и подавление активности опухоль-ассоциированных фибробластов способствуют повышению чувствительности опухоли к ХТ и ЛТ. Напротив, усиление фиброза или ангиогенеза может привести к развитию резистентности. Таким образом, анализ микроокружения опухоли позволяет не только оценить ее биологическое поведение, но и разработать стратегии для модуляции микроокружения с целью повышения эффективности лечения.

Еще одним ключевым фактором устойчивости опухоли к терапии является гипоксия, возникающая вследствие недостаточного кровоснабжения опухолевой ткани. Гипоксические зоны в ткани опухоли способствуют активации факторов, индуцируемых гипоксией (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ ), что ведет к повышенной экспрессии VEGF и стимуляции ангиогенеза. Эти процессы создают благоприятные условия для выживания опухолевых клеток даже при агрессивном лечении. Кроме того, гипоксия активирует сигнальные пути, способствующие эпителиально-мезенхимальному переходу, что увеличивает подвижность опухолевых клеток и их способность к инвазии [36, 37].

### Терапевтические факторы, влияющие на степень лечебного патоморфоза

Разные виды терапии оказывают различное влияние на степень лечебного патоморфоза при СС. Неоадьювантная ХТ, основанная на применении доксорубицина и ифосфамида, является стандартом лечения и приводит к значительному некрозу опухолевых клеток в 50–70 % случаев. ХТ действует за счет повреждения ДНК опухолевых клеток, вызывая их апоптоз, однако в ряде случаев наблюдается развитие резистент-

ности к препаратам из-за активной работы механизмов репарации ДНК и нарушения путей апоптоза.

Таргетная терапия, в частности применение ингибиторов тирозинкиназ (пазопаниб), демонстрирует ограниченную эффективность при СС, однако может быть полезной в случаях, когда в опухоли есть специфические мутации. Ингибирование тирозинкиназовых рецепторов приводит к блокаде ключевых сигнальных путей, ответственных за опухолевый рост, но в настоящее время нет убедительных данных о том, что этот метод может заменить стандартную ХТ.

Иммунотерапия, включая применение ингибиторов контрольных точек рецептора программируемой клеточной гибели (PD-1) и его лиганда (PD-L1), активно изучается в контексте лечения сарком мягких тканей. Высокая экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках может свидетельствовать о повышенной чувствительности к иммунотерапии, однако у пациентов с СС использование этого метода дает противоречивые результаты. Данные некоторых исследований демонстрируют частичный ответ, но в большинстве случаев он остается недостаточным для полной регрессии опухоли [38–40].

### Молекулярные и генетические особенности синовиальной саркомы

Генетический профиль опухоли играет большую роль в прогнозировании ответа на терапию. Транслокация *SS18-SSX* является ключевой молекулярной аномалией при СС, однако ее влияние на чувствительность к терапии остается не до конца изученным. Эта транслокация приводит к нарушению регуляции транскрипционных процессов, способствуя злокачественной трансформации клеток. В настоящее время продолжаются исследования, направленные на выяснение механизмов, с помощью которых *SS18-SSX* взаимодействует с эпигенетическими регуляторами и сигнальными путями, ответственными за рост и метастазирование опухоли. Идентификация молекулярных мишеней, задействованных в этих процессах, может открыть перспективы для разработки таргетной терапии, направленной на специфическое ингибирование опухолевой прогрессии.

Высокая экспрессия Bcl-2, являющегося регулятором апоптоза, ассоциируется с резистентностью к терапии, поскольку этот белок предотвращает программируемую гибель опухолевых клеток. Ингибирование Bcl-2 может усилить эффективность ХТ, увеличив чувствительность опухолевых клеток к цитотоксическим препаратам. Результаты клинических исследований показали, что блокада данного белка с использованием специфических ингибиторов, таких как венетоклакс, может значительно повышать эффективность лечения некоторых типов сарком, включая СС.

Маркер Ki-67, являющийся индикатором пролиферативной активности, также имеет большое значение для оценки степени агрессивности опухоли. Высокий уровень его экспрессии указывает на быстрый рост опухолевых клеток и коррелирует с высокой вероятностью развития рецидива после лечения. В этом контексте определение уровня Ki-67 может служить критерием для выбора агрессивной или щадящей тактики лечения у пациентов с различными прогнозами [41–43].

### Индивидуальные характеристики пациента

Возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний также оказывают влияние на степень лечебного патоморфоза и эффективность терапии. У молодых пациентов наблюдается более выраженный терапевтический ответ, что связано с высокой регенеративной способностью тканей, эффективной работой иммунной системы и большей толерантностью к агрессивным методам лечения. У пожилых пациентов метаболизм лекарственных препаратов может быть замедленным, что влияет на их фармакокинетику и увеличивает риск возникновения токсических эффектов.

Коморбидные состояния, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия и хронические воспалительные процессы, могут снижать эффективность лечения. Например, у пациентов с сахарным диабетом наблюдаются усиленный оксидативный стресс и хроническое воспаление, что способствует развитию лекарственной резистентности. Влияние воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 и TNF- $\alpha$ , может способствовать пролиферации опухолевых клеток и снижать эффективность ХТ. Кроме того, гипергликемия способствует росту опухоли за счет увеличенного поступления питательных веществ, необходимых для ее метаболических процессов [44, 45].

### Заключение

Исследование прогностических критериев лечебного патоморфоза при СС является ключевым аспектом онкологической практики, поскольку позволяет оценить ответ опухоли на терапию и спрогнозировать дальнейшее течение заболевания. В данной работе рассмотрены основные гистологические, молекулярные и иммуногистохимические характеристики опухоли, а также роль лечебного патоморфоза в определении выживаемости пациентов. Патоморфоз с высокой степенью некроза опухолевых клеток (>90 % от общей площади опухолевой ткани) коррелирует с лучшими показателями 5-летней выживаемости и небольшим риском развития рецидива. В то же время недостаточный ответ опухоли на неоадьювантную терапию свидетельствует о ее резистентности, что требует пересмотра лечебных тактик. Молекулярные маркеры (*SYT-SSX*, Ki-67, p53, Bcl-2, VEGF) играют большую роль в прогнозировании эффективности терапии, а также позволяют оптимизировать терапевтический подход в зависимости от характеристик опухоли.

Дальнейшие исследования должны быть нацелены на разработку методов персонализированной медицины, включающих таргетную терапию, иммунотерапию и использование искусственного интеллекта, для оценки лечебного патоморфоза. Перспективным направлением является поиск новых биомаркеров, позволяющих индивидуализировать лечение пациентов и повысить его эффективность. Таким образом, оценка степени лечебного патоморфоза важна для принятия клинических решений при лечении СС, что способствует улучшению онкологических исходов и снижению риска развития рецидивов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gazendam A.M., Popovic S., Munir S. et al. Synovial sarcoma: a clinical review. *Curr Oncol* 2021;28(3):177. DOI: 10.3390/curroncol28030177
- Lesovaya E.A., Fetisov T.I., Bokhyan B.Y. et al. Genetic and molecular heterogeneity of synovial sarcoma and associated challenges in therapy. *Cells* 2024;13(20):1695. DOI: 10.3390/cells13201695
- Qiu H., Tang Z., Nie D. Primary renal synovial sarcomas diagnosed by a novel fusion gene. *Oncologie* 2024;26(1):679–85. DOI: 10.1515/oncologie-2024-0101
- Landuzzi L., Manara M.C., Pazzaglia L. et al. Innovative breakthroughs for the treatment of advanced and metastatic synovial sarcoma. *Cancers (Basel)* 2023;15(15):3887. DOI: 10.3390/cancers15153887
- Righi A., Gambarotti M., Benini S. et al. Primary synovial sarcoma of bone: a retrospective analysis of 25 patients. *Histopathology* 2022; 81(6):912–21. DOI: 10.1111/his.14602
- Tay T.K.Y., Sukma N.B., Lim T.H. et al. Correlating *SS18-SSX* immunohistochemistry with *SS18 FISH* in synovial sarcomas. *Virchows Arch* 2021;479(4):785–93. DOI: 10.1007/s00428-021-03135-0
- Fiore M., Sambri A., Spinnato P. et al. The biology of synovial sarcoma: state-of-the-art and future perspectives. *Curr Treat Options Oncol* 2021;22(12):109. DOI: 10.1007/s11864-021-00914-4
- Murphey M.D., Gibson M.S., Jennings B.T. et al. From the archives of the AFIP: Imaging of synovial sarcoma with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2006;26(5):1543–65. DOI: 10.1148/rg.265065084
- Kadam S.S., Kadam T. Primary gastric synovial sarcoma in a young male: a rare case report and review of literature. *Indian J Surg Oncol* 2023;14(3):690–3. DOI: 10.1007/s13193-023-01738-4
- Folpe A.L., Schmidt R.A., Chapman D., Gown A.M. Poorly differentiated synovial sarcoma: immunohistochemical distinction from primitive neuroectodermal tumors and high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22(6):673–82. DOI: 10.1097/0000478-199806000-00004
- Baranov E., McBride M.J., Bellizzi A.M. et al. A novel *SS18-SSX* fusion-specific antibody for the diagnosis of synovial sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2020;44(7):922–33. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001447
- Henderson D.W., Reid G., Kao S.C. et al. Challenges and controversies in the diagnosis of malignant mesothelioma: part 2. Malignant mesothelioma subtypes, pleural synovial sarcoma, and other tumors. *J Clin Pathol* 2013;66(10):818–23. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201609



13. Thoenen E., Curl A., Iwakuma T. TP53 in bone and soft tissue sarcomas. *Pharmacol Ther* 2019;202:149–64. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.06.010
14. Hirakawa N., Naka T., Yamamoto I. et al. Overexpression of bcl-2 protein in synovial sarcoma: a comparative study of other soft tissue spindle cell sarcomas and an additional analysis by fluorescence *in situ* hybridization. *Hum Pathol* 1996;27(10):1060–5. DOI: 10.1016/s0046-8177(96)90284-1
15. Feng Q., Guo P., Wang J. et al. High expression of SDF-1 and VEGF is associated with poor prognosis in patients with synovial sarcomas. *Exp Ther Med* 2018;15(3):2597–603. DOI: 10.3892/etm.2018.5684
16. El Beaino M., Jupiter D.C., Assi T. et al. Diagnostic value of TLE1 in synovial sarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Sarcoma* 2020;2020:7192347. DOI: 10.1155/2020/7192347
17. Thway K., Fisher C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution. *Ann Diagn Pathol* 2014;18(6):369–80. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2014.09.002
18. Machen S.C., Gautam P., Tubbs R.R., Goldblum J.R. Utility of cytokeratin subsets for distinguishing poorly differentiated synovial sarcoma from peripheral primitive neuroectodermal tumour. *Histopathology* 1998;33(6):501–7. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00562.x
19. Nassif E.F., Auclin E., Bahleda R. et al. TP53 Mutation as a prognostic and predictive marker in sarcoma: pooled analysis of MOSCATO and ProFILER precision medicine trials. *Cancers* 2021;13(13):3362. DOI: 10.3390/cancers13133362
20. Mancarella C., Morriore A., Scotlandi K. Unraveling the IGF system interactome in sarcomas exploits novel therapeutic options. *Cells* 2021;10(8):2075. DOI: 10.3390/cells10082075
21. Krasny L., Arthur A., Guljar N. et al. Characterisation of a novel cell line (ICR-SS-1) established from a patient-derived xenograft of synovial sarcoma. *Cells* 2022;11(15):2418. DOI: 10.3390/cells11152418
22. Roy P., Biswal R., Honap S.N., Thambudurai R. et al. A re-look at the modified Ryan regression scoring system in esophageal cancer — validation of prognostic significance and comparison with other less commonly used systems. *Indian J Pathol Microbiol* 2024;67(4):758–65. DOI: 10.4103/ijpm.ijpm\_109\_23
23. Drago S.G., Maino C., Giandola T.P. et al. Correlations between apparent diffusion coefficient (ADC) and prognosis in patients with locally advanced rectal cancer. *Life* 2024;14(10):1282. DOI: 10.3390/life14101282
24. Киселев Н.М., Климин С.А., Колесник Я.И. и др. Периоперационная химиотерапия и морфологический ответ в лечении рака желудка. *Современная онкология* 2024;26(3):276–83. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202978  
Kiselev N.M., Klimin S.A., Kolesnik Ya.I. et al. Perioperative chemotherapy and morphological response in the treatment of gastric cancer. *Modern Oncology = Sovremennaya onkologiya* 2024;26(3):276–83. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202978
25. Öner İ., Türkel A., İnci B.K. et al. Impact of the CPS-EG score as a new prognostic biomarker in triple-negative breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2024;24:420. DOI: 10.1186/s12885-024-13100-0
26. Callegaro D., Miceli R., Mariani L et al. Soft tissue sarcoma nomograms and their incorporation into practice. *Cancer* 2017;123(17):2802–20. DOI: 10.1002/cncr.30721
27. Pillozzi S., Bernini A., Palchetti I. et al. Soft tissue sarcoma: an insight on biomarkers at molecular, metabolic and cellular level. *Cancers* 2021;13(12):3044. DOI: 10.3390/cancers13123044
28. Jerby-Arnon L., Neftel C., Shore M.E. et al. Opposing immune and genetic mechanisms shape oncogenic programs in synovial sarcoma. *Nat Med* 2021;27(6):845–56. DOI: 10.1038/s41591-020-01212-6
29. Peeken J.C., Asadpour R., Specht K. et al. MRI-based delta-radiomics predicts pathologic complete response in high-grade soft-tissue sarcoma patients treated with neoadjuvant therapy. *Radiother Oncol* 2021;164:73–82. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.08.023
30. Trassard M., Le Doussal V., Hacène K. et al. Prognostic factors in localized primary synovial sarcoma: a multicenter study of 128 adult patients. *J Clin Oncol* 2001;19(2):525–34. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.2.525
31. Igarashi K., Kawaguchi K., Li S. et al. Recombinant methioninase combined with doxorubicin (DOX) regresses a DOX-resistant synovial sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model. *Oncotarget* 2018;9(27):19263–72. DOI: 10.18632/oncotarget.24996
32. Li X., Hu Y., Xie Y. et al. Soft-tissue sarcoma: modified grading method improves the accuracy of preoperative MRI in predicting patient outcomes. *Eur Radiol* 2025. DOI: 10.1007/s00330-025-11365-y
33. Guo J., Li Y., Guo H. et al. Parallel CNN-deep learning clinical-imaging signature for assessing pathologic grade and prognosis of soft tissue sarcoma patients. *J Magn Reson Imaging* 2025;61(2):807–19. DOI: 10.1002/jmri.29474
34. Guo X., Bian X., Li Y. et al. The intricate dance of tumor evolution: exploring immune escape, tumor migration, drug resistance, and treatment strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2024;1870(4):167098. DOI: 10.1016/j.bbdis.2024.167098
35. Komdeur R., Plaat B.E.C., Hoekstra H.J. et al. Expression of P-glycoprotein, multidrug resistance-associated protein 1, and lung resistance-related protein in human soft tissue sarcomas before and after chemotherapy. *Cancer* 2001;91(10):1940–8. DOI: 10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1940::AID-CNCR1217>3.0.CO;2-3
36. Pierrelvein M., Fuchs Q., Lhermitte B.M. et al. Focus on hypoxia-related pathways in pediatric osteosarcomas and their druggability. *Cells* 2020;9(9):1998. DOI: 10.3390/cells9091999
37. Bigos K.J.A., Quiles C.G., Lunj S. et al. Tumour response to hypoxia: understanding the hypoxic tumour microenvironment to improve treatment outcome in solid tumours. *Front Oncol* 2024;14:1331355. DOI: 10.3389/fonc.2024.1331355
38. Napolitano A., Huang P., Jones R.L. Novel therapeutics in soft tissue sarcoma. *Cancers* 2024;17(1):10. DOI: 10.3390/cancers17010010
39. Kim S.K., Kim J.H., Kim S.H. et al. PD-L1 tumour expression is predictive of pazopanib response in soft tissue sarcoma. *BMC Cancer* 2021;21(1):336. DOI: 10.1186/s12885-021-08069-z
40. Panagi M., Pilavaki P., Constantinidou A. et al. Exploring the landscape of immunotherapy approaches in sarcomas. *Front Oncol* 2023;12:1069963. DOI: 10.3389/fonc.2022.1069963
41. Jones K.B. Synovial Sarcoma. In: *Sarcoma oncology: a multidisciplinary approach*. New York: Springer, 2019. Pp. 395–412.
42. Setsu N., Kohashi K., Fushimi F. et al. Prognostic impact of the activation status of the Akt/mTOR pathway in synovial sarcoma. *Cancer* 2013;119(19):3504–13. DOI: 10.1002/cncr.28255
43. Qin W., Peng C., Yang X. et al. *SS18-SSX* drives *TYK2* expression to activate *STAT3/Bcl2* axis, facilitating apoptosis evasion and advancing synovial sarcoma progression. *Cell Biol Toxicol* 2024;41(1):8. DOI: 10.1007/s10565-024-09952-8
44. Ramteke P., Deb A., Shepal V., Bhat M.K. Hyperglycemia associated metabolic and molecular alterations in cancer risk, progression, treatment, and mortality. *Cancers* 2019;11(9):1402. DOI: 10.3390/cancers11091402
45. Mao X., Wu S., Huang D., Li C. Complications and comorbidities associated with antineoplastic chemotherapy: rethinking drug design and delivery for anticancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2024;14(7):2901–26. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.03.006

**Вклад авторов**

Д.Р. Махачев, А.Р. Абачараева, П.А. Багандова, Р.М. Габидуллаев, А.Д. Джанбориев: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, редактирование;

Д.В. Буланов: сбор клинических данных, редактирование;

Д.М. Аметов, М.О. Абакаров: написание текста статьи, редактирование.

**Authors' contributions**

D.R. Makhachev, A.R. Abacharaeva, P.A. Bagandova, R.M. Gabibullaev, A.D. Dzhanboriev: data analysis and interpretation, article writing, editing;

D.V. Bulanov: collection of clinical data, editing;

D.M. Ametov, M.O. Abakarov: article writing, editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.Р. Махачев / D.R. Makhachev: <https://orcid.org/0009-0007-0930-5272>

Д.В. Буланов / D.V. Bulanov: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>

Д.М. Аметов / D.M. Ametov: <https://orcid.org/0009-0009-4294-8557>

М.О. Абакаров / M.O. Abakarov: <https://orcid.org/0009-0002-3305-7903>

А.Р. Абачараева / A.R. Abacharaeva: <https://orcid.org/0009-0003-9353-5150>

П.А. Багандова / P.A. Bagandova: <https://orcid.org/0009-0000-5790-2062>

Р.М. Габидуллаев / R.M. Gabibullaev: <https://orcid.org/0009-0007-4725-8307>

А.Д. Джанбориев / A.D. Dzhanboriev: <https://orcid.org/0009-0009-6778-0519>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 01.03.2025. Принята к публикации: 14.04.2025. Опубликовано онлайн: 15.07.2025.

Article submitted: 01.03.2025. Accepted for publication: 14.04.2025. Published online: 15.07.2025.