



3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОБЗОР

Синовиальная саркома: молекулярно-биологические особенности, роль элементов тканевого микроокружения и их прогностическое значение

Д. В. Буланов¹✉, Г. А. Демяшкин², И. Д. Донцов¹, П. В. Шегай³, А. Д. Каприн^{3,4,5}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ dbulanov81@gmail.com

Аннотация

Цель исследования. Анализ молекулярно-биологических особенностей синовиальной саркомы (СС), а также ее тканевого микроокружения по данным современных исследований.

Материалы и методы. Анализ литературных источников проводили преимущественно в базах «Истина» и «PubMed», ограничиваясь датой публикации с 2019 по 2023 гг. Ключевыми словами для поиска являлись: «синовиальная саркома», «хромосомные aberrации», «канцерогенез», «synovial sarcoma», «chromosomal aberrations», «carcinogenesis».

Результаты. Понимание молекулярных механизмов и сигнальных путей в развитии СС может привести к разработке более эффективных стратегий лечения. Важность дальнейших исследований в этой области невозможно переоценить, так как они могут предоставить новые данные для создания инновационных подходов, направленных на улучшение прогноза и качества жизни пациентов. Хромосомные aberrации, такие как транслокации и делеции, могут приводить к активации онкогенов или инактивации генов-супрессоров опухолей, что, в свою очередь, способствует злокачественной трансформации клеток. Эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, также играют важную роль в регуляции генов, связанных с ростом и выживанием опухолевых клеток. Нарушения в этих процессах могут способствовать опухолевому прогрессированию, изменяя экспрессию ключевых генов, вовлеченных в клеточный цикл, апоптоз и ангиогенез. Дополнительно, часть обзора посвящена взаимодействию атипичных клеток на фоне хромосомных aberrаций и эпигенетических изменений с микроокружением СС. Эти факторы могут оказывать определенное влияние на рост и прогрессию синовиальной саркомы. Кроме того, в обзоре обсуждаются различные аспекты диагностики СС с использованием современных молекулярно-генетических методов. Приводятся примеры успешного применения таргетной терапии и иммунотерапии, которые открывают новые перспективы в лечении этого заболевания.

Заключение. Выявлена значимость молекулярно-биологического и молекулярно-генетического анализа СС для возможности междисциплинарного подхода в исследовании и лечении этой агрессивной злокачественной опухоли.

Ключевые слова:

синовиальная саркома, хромосомные aberrации, канцерогенез

Для цитирования: Буланов Д. В., Демяшкин Г. А., Донцов И. Д., Шегай П. В., Каприн А. Д. Синовиальная саркома: молекулярно-биологические особенности, роль элементов тканевого микроокружения и их прогностическое значение. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 103–110. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-8> EDN: LBZYQF

Для корреспонденции: Буланов Дмитрий Владимирович – к.м.н., врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
E-mail: dbulanov81@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science ResearcherID: KVV-3412-2024

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: один из авторов, д.м.н., профессор, академик РАН А. Д. Каприн, является главным редактором журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 15.07.2024; одобрена после рецензирования 19.08.2024; принята к публикации 27.08.2024.

Synovial sarcoma: molecular and biological features, the role of tissue microenvironment elements and their prognostic significance

D. V. Bulanov^{1✉}, G. A. Demyashkin², I. D. Dontsov¹, P. V. Shegai³, A. D. Kaprin^{3,4,5}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁵ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

✉ dbulanov81@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. Analysis of the molecular and biological features of synovial sarcoma (SS), as well as its tissue microenvironment according to modern research.

Materials and methods. The analysis of literature sources was carried out mainly in the databases «Istina» and «PubMed», publication date limitations were set up from 2019 to 2023. The following keywords for the search were used: «synovial sarcoma», «chromosomal aberrations», «carcinogenesis».

Results. Understanding the molecular mechanisms and signaling pathways in the development of SS may lead to the development of more effective treatment strategies. The importance of further research in this area cannot be overestimated, as it can provide new data to create innovative approaches aimed at improving the prognosis and quality of patients' lives. Chromosomal aberrations, such as translocations and deletions, can lead to the activation of oncogenes or inactivation of tumor suppressor genes, which, in turn, contributes to the malignant transformation of cells. Epigenetic changes such as DNA methylation and histone modifications also play an important role in the regulation of genes related to the growth and survival of tumor cells. Disorders in these processes can contribute to tumor progression by altering the expression of key genes involved in the cell cycle, apoptosis, and angiogenesis. Additionally, part of the review is devoted to the interaction of atypical cells against the background of chromosomal aberrations and epigenetic changes with the SS microenvironment. These factors may have a certain effect on the growth and progression of synovial sarcoma. In addition, the review discusses various aspects of the diagnosis of SS using modern molecular genetic methods. Examples of successful use of targeted therapy and immunotherapy are given, which open up new prospects in the treatment of this disease.

Conclusion. The importance of molecular biological and molecular genetic analysis of SS for the possibility of an interdisciplinary approach in the study and treatment of this aggressive malignant tumor has been revealed.

Keywords:

synovial sarcoma, chromosomal aberrations, carcinogenesis

For citation: Bulanov D. V., Demyashkin G. A., Dontsov I. D., Shegai P. V., Kaprin A. D. Synovial sarcoma: molecular and biological features, the role of tissue microenvironment elements and their prognostic significance. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 103–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-8> EDN: LBZYQF

For correspondence: Dmitriy V. Bulanov – Cand. Sci. (Medicine), MD, Pathologist, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, the Institute of Biology and Human Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
Address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation
E-mail: dbulanov81@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science ResearcherID: KVV-3412-2024

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Professor Andrey D. Kaprin, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, is the Editor-in-Chief of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 15.07.2024; approved after reviewing 19.08.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние несколько лет достигнут значительный прогресс в гистологической, молекулярно-биологической и молекулярно-генетической характеристике синовиальной саркомы (СС). Комплексные исследования сфокусированы в основном на выявлении генетических и эпигенетических изменений, а также на изучение сигнальных путей, играющих ключевую роль в канцерогенезе СС [1, 2], морфологических и иммуногистохимических характеристик элементов микроокружения и внеклеточного матрикса, которые могут влиять на метастазирование.

Интегрированный подход к анализу гистологических, иммуногистохимических, и молекулярно-биологических аспектов СС не только улучшает понимание механизмов канцерогенеза, но и предоставляет новые возможности для разработки более эффективных стратегий диагностики и лечения [3].

Современная классификация опухолей мягких тканей, предложенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), претерпевает постоянные изменения и дополнения в связи с новыми данными, полученными по результатам молекулярно-биологических исследований, что позволяет более точно классифицировать и диагностировать мягкотканые саркомы [4]. Появление новых характеристик опухолей мягких тканей расширяет понимание их гистологических типов, в том числе и с позиции морфологической диагностики, осуществляемой врачами-патологоанатомами. Молекулярное тестирование сарком в настоящее время считается стандартом при патоморфологическом исследовании злокачественных опухолей этой группы. Получение молекулярно-генетических данных позволяет выявлять определенные виды мутаций, хромосомных aberrаций, и биомаркеров, что способствует улучшению качества дифференциальной диагностики различных гистологических типов мягкотканых опухолей [5]. Анализ молекулярно-генетических особенностей злокачественных новообразований мягких тканей позволяет более эффективно выбирать схемы лечения, адаптированные к биологическим особенностям СС. Это особенно актуально, учитывая разнообразие гистологических подтипов сарком и их различных клинических характеристик. Персонализированный подход к выбору терапии способствует улучшению результатов лечения и снижению негативных эффектов противоопухолевой терапии.

Саркомы мягких тканей представляют собой разнообразную и гетерогенную группу злокачественных новообразований (ЗНО), формирующихся из тканей мезенхимального происхождения. В этой категории ЗНО СС выделяется как одна из самых часто встре-

чающихся и агрессивных, что отражается в ее способности инвазивного роста и высокой вероятности метастазирования. СС обычно локализуется в глубоких тканях нижних конечностей, реже может встречаться в мягких тканях различной локализации. СС составляет от 5 до 10 % всех мягкотканых опухолей. В свете последних исследований, включающих в себя секвенирование генома опухолей нового поколения (NGS), стало известно, что СС обладает уникальными генетическими признаками [6]. Эта особенность делает СС клинически значимой и требующей особого внимания при диагностике и лечении.

Цель исследования: анализ молекулярно-биологических особенностей СС, а также ее тканевого микроокружения по данным современных исследований.

Источники данных

Анализ литературных источников проводили в базах «Истина» и «PubMed», ограничиваясь датой публикации с 2019 по 2023 г. Ключевыми словами для поиска являлись: «синовиальная саркома», «хромосомные aberrации», «канцерогенез», «synovial sarcoma», «chromosomal aberrations», «carcinogenesis». Противоречивые и субъективные мнения авторов исключали из скрининга.

Анализ результатов исследования

Вариабельность локализаций СС подчеркивает сложности при диагностике и необходимость комплексного подхода к обследованию данной когорты пациентов. Следует также отметить, что СС встречается в разных возрастных группах, включая детей, подростков и взрослых. Это распределение по возрастам вызывает определенную настороженность при проведении клинического мониторинга и ранней диагностики, особенно у детей и подростков, у которых данное ЗНО может проявиться признаками, отличающимися от взрослых пациентов [7]. При гистологическом исследовании СС выделяют несколько ее подтипов.

Монофазный вариант СС: опухоль образована веретеновидными клетками с мезенхимальным типом дифференцировки без эпителиального компонента, что определяет ее морфологическое и биологическое поведение.

Бифазный вариант СС: опухоль характеризуется наличием как клеток с эпителиальной дифференцировкой, так и веретеновидных клеток мезенхимального гистогенеза. Этот подтип отражает гетерогенность клеточного состава СС.

Низкодифференцированный мелкоклеточный вариант СС: опухоль образована атипичными клетками с низкой степенью дифференцировки, мелких

размеров. Для СС данного подтипа характерен более агрессивный опухолевый рост.

Различные гистологические подтипы СС имеют важное значение для дифференциальной диагностики, в том числе для выбора оптимальной стратегии современного таргетного лечения и оценки прогноза [8].

Гистологическое исследование позволяет врачу-патологоанатому классифицировать СС и определить ее характеристики, а дополнительные результаты молекулярно-генетического анализа также становятся все более значимыми для точной характеристики СС, учитывающей особенности канцерогенеза.

Молекулярно-биологические аспекты СС также играют ключевую роль в понимании ее канцерогенеза и влияют на диагностику, выбор методов лечения и прогноз. Транслокация $t(X;18)(p11.2; q11.2)$, выявляемая методом *in situ*-гибридизации, представляет собой генетический дефект в СС, встречаемый у более чем 95 % пациентов. Эта транслокация приводит к формированию нескольких химерных генов слияния, таких как *SS18-SSX1*, *SS18-SSX2* и реже *SS18-SSX4* [6, 9]. Важно отметить взаимосвязь между типом слияния генов и морфологической картиной СС. Например, опухоли с химерным геном *SS18-SSX1* чаще встречаются в монофазных (60–70 %) и 30 % бифазных гистологических подтипах, в то время как химерный ген *SS18-SSX2*, как правило, преобладает преимущественно только в монофазном подтипе СС (около 97 %), и только до 3 % в бифазном подтипе. Следует отметить, что транслоцированный локус может иметь большее значение в канцерогенезе СС, чем кодирующая последовательность химерного гена. Несмотря на это, данные о прогностической роли гистологического варианта и типа химерного гена остаются противоречивыми [9, 10].

Гистологические, молекулярно-биологические и молекулярно-генетические особенности СС необходимо учитывать при оценке клинического прогноза заболевания. Анализ хромосомных aberrаций с использованием сравнительной геномной гибридации выявил более сложные изменения в монофазных СС по сравнению с их бифазным подтипом гистологического строения. Взаимосвязь между типами хромосомных aberrаций и эпигенетическими изменениями, такими как микросателлитная нестабильность и мутационная нагрузка, остается недостаточно изученной, особенно в контексте клинического течения СС и метастазирования у детей и взрослых. В нескольких исследованиях за рубежом, проведенных на репрезентативных группах пациентов разного возраста с диагнозом СС, была установлена взаимосвязь между уровнем геномных и хромосомных aberrаций, выявленных в опухоле-

вых клетках, и частотой возникновения рецидивов СС и/или появлением метастазов. Однако эта связь требует дополнительных исследований, особенно с учетом индивидуальных (возрастных) особенностей пациентов и клиническими характеристиками течения заболевания.

В группе детей, у которых не было обнаружено сложных хромосомных aberrаций и геномных перестроек в клетках опухолей, не отмечалось неблагоприятных клинических событий, таких как рецидив опухоли или метастазы, что подтверждается результатами исследований, представленных Европейской группой по изучению детских сарком мягких тканей, которые показали лучший результат безрецидивной выживаемости без развития метастазов в подгруппе детской СС, с 90-процентной 5-летней выживаемостью [11]. Установлена определенная разница в частоте обнаружения метастазов (от 5 до 10 %) впервые выявленных СС у детей в сравнении с аналогичной группой пациентов взрослого возраста, у которых частота обнаружения метастазов достигает 50 % и более [12, 13]. В группе пациентов взрослого возраста более 60 % случаев характеризовались наличием комплексных хромосомных и геномных перестроек в СС при проведении сравнительной геномной гибридации *in situ*. Более чем у 70 % пациентов взрослого возраста в этой группе отмечалось появление метастазов [14]. Эти результаты подчеркивают важность связи между характером хромосомных aberrаций и клиническим течением СС, особенно у взрослых пациентов. Дополнительные исследования в этой области могли бы способствовать лучшему пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе различий в прогнозе заболевания у детей и взрослых.

Большинство сарком мягких тканей связаны с мутациями, которые активируют факторы роста и внутриклеточные сигнальные пути, связанные с формированием метастазов. Среди таких факторов роста можно выделить тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), эпидермальный фактор роста (EGF), а также пути cKIT и c-MET. Эти факторы способствуют онкогенезу, запуская сигнальные пути Ras/Raf/MAPK и PI3K/PTEN/AKT/mTOR, что в свою очередь провоцирует канцерогенез СС [2, 7]. Особую важность представляет активация сигнального пути PI3K/AKT и протеинкиназы mTOR, которые играют ключевую роль в трансляции факторов клеточного цикла, роста атипичных клеток и их выживания [15–17]. Это обстоятельство подчеркивает их значимость как потенциальных «мишеней» для современных методов лечения и подчеркивает перспективы разработки «таргетированных» стратегий в лечении СС.

В настоящее время уделяется особое внимание характеристике опухолевого микроокружения, а также его влиянию на метастазирование [18–21]. В частности, активно исследуются структурно-функциональные единицы опухолевой клетки, такие как экстрацеллюлярные везикулы (ЭВ). Эти мембрано-связанные частицы содержат компоненты мембранного и цитоплазматического компартмента и высвобождаются из опухолевых клеток в процессе взаимодействия с внеклеточным матриксом. ЭВ представляют интерес как потенциальные медиаторы взаимодействия между опухолевыми клетками и их окружением. Исследования в этой области могут расширить наше понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе развития метастазов СС. Экзосомы характеризуются рядом антигенных эпитопов (белков), что обеспечивает их идентификацию и дополнительные сведения об их происхождении, представленные: тетраспанинами (CD63, CD81, CD82, CD9) и поверхностными белками, такими как Annexin A1, CD40L (CD154), Selectins (CD62), Integrins [22–25]. Отмечено, что взаимодействие ЭВ атипичных клеток с элементами неопухолевого микроокружения способствует изменению морфологических и функциональных признаков различных клеток, включая фибробласты, иммунные клетки (цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги, дендритные и NK-клетки), эндотелиальные клетки, перicytes и адипоциты.

Это взаимодействие создает условия для толерантности неопухолевых клеток к присутствию опухолевого клона. Имунокомпетентные клетки, играющие роль в местном иммунном ответе, также могут подвергаться изменениям в результате их взаимодействия с ЭВ атипичных клеток. Это может привести к модификации мембранных и субмембранных рецепторов CD-клеток. В результате такого взаимодействия осуществляется модификация функции Т-клеток, NK-клеток и антигенпрезентирующих клеток, способствуя созданию условий для местной иммуносупрессии. ЭВ также играют значительную роль в ангиогенезе опухолевой ткани и увеличении сосудистой проницаемости. В целом, эти данные подчеркивают важность понимания влияния экзосом на микроокружение опухоли и их роли в создании условий для выживания и роста опухолевых клеток.

Опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ) играют ключевую роль в опухолевом микроокружении и являются гетерогенной группой клеток, «рекрутированных» опухолевыми клетками [26, 27]. Взаимодействие клеток опухоли с ОАФ имеет двусторонний характер. ОАФ не только реагируют на сигналы опухолевых клеток, но и могут оказывать стимулирующее воздействие на клетки соединительной ткани [28].

Это взаимодействие между опухолевыми клетками и фибробластами подчеркивает важность понимания роли опухоль-ассоциированных клеток в формировании опухолевого микроокружения и их влияния на системные процессы в организме. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать улучшению оценки клинического прогноза и разработке новых подходов в лечении СС, с учетом комплексного характера взаимодействия клеток опухоли и их микроокружения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литературный обзор посвящен комплексному анализу молекулярно-биологических характеристик СС, подчеркивая их ключевую значимость в диагностике, прогнозировании и междисциплинарном подходе к лечению этой агрессивной мягкотканной саркомы. Особое внимание уделяется не только классическим морфологическим аспектам строения опухоли, но и новым достижениям в области молекулярной биологии, которые все больше внедряются в клиническую практику.

Одним из ключевых направлений современной онкологии и онкоморфологии является всесторонняя и детализированная оценка гистологических и молекулярно-биологических особенностей СС, а также ее микроокружения, включающего в себя различные типы клеток и межклеточные взаимодействия. Внимание также уделяется биологическим аспектам «рекрутинга» опухолевого микроокружения, где изучаются механизмы привлечения и активации окружающих клеток, способствующих росту и распространению опухоли. Согласно современным данным, полученным из литературных источников, одним из наиболее актуальных направлений исследований является изучение влияния хромосомных aberrаций и эпигенетических изменений на процессы канцерогенеза СС. Эти изменения, включая нарушения в регуляции генов и эпигенетические модификации, могут существенно влиять на агрессивность и терапевтическую чувствительность опухоли, что открывает новые возможности для таргетной терапии и индивидуализированного подхода к лечению. Кроме того, полученные новые данные значительно расширяют понимание протеомики и протеогеномики СС. Эти области исследований позволяют выявить новые биомаркеры, которые могут быть использованы как для диагностики, так и для оценки степени агрессивности опухоли. Понимание этих процессов также способствует разработке новых терапевтических стратегий, направленных на снижение агрессивного биологического потенциала опухоли, что может повысить выживаемость и качество жизни пациентов.

Список источников / References

1. Hale R, Sandakly S, Shipley J, Walters Z. Epigenetic Targets in Synovial Sarcoma: A Mini-Review. *Front Oncol*. 2019 Oct 18;9:1078. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01078>
2. Blay JY, von Mehren M, Jones RL, Martin-Broto J, Stacchiotti S, Bauer S, et al. Synovial sarcoma: characteristics, challenges, and evolving therapeutic strategies. *ESMO Open*. 2023 Oct;8(5):101618. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101618>
3. Nagy A, Somers GR. Round Cell Sarcomas: Newcomers and Diagnostic Approaches. *Surg Pathol Clin*. 2020 Dec;13(4):763–782. <https://doi.org/10.1016/j.path.2020.08.004>
4. Gerarduzzi C, Hartmann U, Leask A, Drobetsky E. The Matrix Revolution: Matricellular Proteins and Restructuring of the Cancer Microenvironment. *Cancer Res*. 2020 Jul 1;80(13):2705–2717. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-2098>
5. Kling MJ, Chaturvedi NK, Keshewani V, Coulter DW, McGuire TR, Sharp JG, Joshi SS. Exosomes secreted under hypoxia enhance stemness in Ewing's sarcoma through miR-210 delivery. *Oncotarget*. 2020 Oct 6;11(40):3633–3645. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27702>
6. Ruscetti M, Morris JP 4th, Mezzadra R, Russell J, Leibold J, Romesser PB, et al. Senescence-Induced Vascular Remodeling Creates Therapeutic Vulnerabilities in Pancreas Cancer. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):424–441.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.008>. Erratum in: *Cell*. 2021 Sep 2;184(18):4838–4839. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.028>
7. Black JO, Al-Ibraheemi A, Arnold MA, Coffin CM, Davis JL, Parham DM, et al. The Pathologic Diagnosis of Pediatric Soft Tissue Tumors in the Era of Molecular Medicine: The Sarcoma Pediatric Pathology Research Interest Group Perspective. *Arch Pathol Lab Med*. 2024 Jan 1;148(1):107–116. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0364-ra>
8. Scholl A, Chen J, Cardona D. Synovial Sarcoma Isn't Supposed to To This! *American Journal of Clinical Pathology*. 2022;158:35–36. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqac126.065>
9. Baranov E, McBride MJ, Bellizzi AM, Ligon AH, Fletcher CDM, Kadoch C, Hornick JL. A Novel SS18-SSX Fusion-specific Antibody for the Diagnosis of Synovial Sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2020 Jul;44(7):922–933.
10. Zaborowski M, Vargas AC, Pulvers J, Clarkson A, de Guzman D, Sioson L, et al. When used together SS18-SSX fusion-specific and SSX C-terminus immunohistochemistry are highly specific and sensitive for the diagnosis of synovial sarcoma and can replace FISH or molecular testing in most cases. *Histopathology*. 2020 Oct;77(4):588–600. <https://doi.org/10.1111/his.14190>
11. Ferrari A, De Salvo GL, Brennan B, van Noesel MM, De Paoli A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Ann Oncol*. 2015 Mar;26(3):567–572. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl562>
12. Gutiérrez-Jimeno M, Alba-Pavón P, Astigarraga I, Imízcoz T, Panizo-Morgado E, García-Obregón S, et al. Clinical Value of NGS Genomic Studies for Clinical Management of Pediatric and Young Adult Bone Sarcomas. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 29;13(21):5436. <https://doi.org/10.3390/cancers13215436>
13. Vyse S, Thway K, Huang PH, Jones RL. Next-generation sequencing for the management of sarcomas with no known driver mutations. *Curr Opin Oncol*. 2021 Jul 1;33(4):315–322. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000741>
14. Zhuyan J, Chen M, Zhu T, Bao X, Zhen T, Xing K, et al. Critical steps to tumor metastasis: alterations of tumor microenvironment and extracellular matrix in the formation of pre-metastatic and metastatic niche. *Cell Biosci*. 2020 Jul 28;10:89. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00453-9>
15. Seligson ND, Maradiaga RD, Stets CM, Katzenstein HM, Millis SZ, Rogers A, et al. Multiscale-omic assessment of EWSR1-NFATc2 fusion positive sarcomas identifies the mTOR pathway as a potential therapeutic target. *NPJ Precis Oncol*. 2021 May 21;5(1):43. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00177-0>
16. Huang Y, Li Q, Feng Z, Zheng L. STIM1 controls calcineurin/Akt/mTOR/NFATC2-mediated osteoclastogenesis induced by RANKL/M-CSF. *Exp Ther Med*. 2020 Aug;20(2):736–747. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8774>
17. Sigafos AN, Paradise BD, Fernandez-Zapico ME. Hedgehog/GLI Signaling Pathway: Transduction, Regulation, and Implications for Disease. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 7;13(14):3410. <https://doi.org/10.3390/cancers13143410>
18. Nikolopoulou PA, Koufaki MA, Kostourou V. The Adhesome Network: Key Components Shaping the Tumour Stroma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 30;13(3):525. <https://doi.org/10.3390/cancers13030525>
19. Zhang DX, Vu LT, Ismail NN, Le MTN, Grimson A. Landscape of extracellular vesicles in the tumour microenvironment: Interactions with stromal cells and with non-cell components, and impacts on metabolic reprogramming, horizontal transfer of neoplastic traits, and the emergence of therapeutic resistance. *Semin Cancer Biol*. 2021 Sep;74:24–44. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.01.007>
20. Henke E, Nandigama R, Ergün S. Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy. *Front Mol Biosci*. 2020 Jan 31;6:160. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00160>
21. Gerarduzzi C, Hartmann U, Leask A, Drobetsky E. The Matrix Revolution: Matricellular Proteins and Restructuring of the Cancer Microenvironment. *Cancer Res*. 2020 Jul 1;80(13):2705–2717. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-2098>

22. Eble JA, Niland S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2019 Jun;36(3):171-198. <https://doi.org/10.1007/s10585-019-09966-1>
23. Mazumdar A, Urdinez J, Boro A, Migliavacca J, Arlt MJE, Muff R, et al. Osteosarcoma-Derived Extracellular Vesicles Induce Lung Fibroblast Reprogramming. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 30;21(15):5451. <https://doi.org/10.3390/ijms21155451>
24. Samuel G, Crow J, Klein JB, Merchant ML, Nissen E, Koestler DC, et al. Ewing sarcoma family of tumors-derived small extracellular vesicle proteomics identify potential clinical biomarkers. *Oncotarget*. 2020 Aug 4;11(31):2995–3012. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27678>
25. Hsu YL, Huang MS, Hung JY, Chang WA, Tsai YM, Pan YC, et al. Bone-marrow-derived cell-released extracellular vesicle miR-92a regulates hepatic pre-metastatic niche in lung cancer. *Oncogene*. 2020 Jan;39(4):739–753. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1024-y>
26. Chen Y, McAndrews KM, Kalluri R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Dec;18(12):792–804. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00546-5>
27. Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, DeNardo DG, Egeblad M, Evans RM, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*. 2020 Mar;20(3):174–186. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0238-1>
28. Ahn YH, Kim JS. Long Non-Coding RNAs as Regulators of Interactions between Cancer-Associated Fibroblasts and Cancer Cells in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 11;21(20):7484. <https://doi.org/10.3390/ijms21207484>

Информация об авторах:

Буланов Дмитрий Владимирович [✉] – к.м.н., врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science ResearcherID: KVV-3412-2024

Демяшкин Григорий Александрович – д.м.н., врач-патологоанатом, гистолог, заведующий отделом патоморфологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Донцов Иван Дмитриевич – студент лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4942-5207>

Шегай Пётр Викторович – к.м.н., онколог, заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по науке, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894, Scopus Author ID: 16025544200, Web of Science ResearcherID: E-9611-2014

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Information about authors:

Dmitriy V. Bulanov [✉] – Cand. Sci. (Medicine), MD, Pathologist, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Institute of Biology and Human Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science ResearcherID: KVV-3412-2024

Grigory A. Demyashkin – Dr. Sci. (Medicine), MD, pathologist, histologist, Head of the Department of Pathomorphology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Ivan D. Dontsov – student, general medicine faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4942-5207>

Petr V. Shegai – Cand. Sci. (Medicine), MD, Oncologist, Deputy General Director, National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894, Scopus Author ID: 16025544200, Web of Science ResearcherID: E-9611-2014

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V.P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Участие авторов:

Буланов Д. В. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование рукописи;

Демяшкин Г. А. – научное консультирование и правки при написании рукописи; Донцов И. Д. – сбор и анализ литературных данных, участие в написании рукописи;

Шегай П. В. – научное консультирование при подготовке и написании рукописи; Каприн А. Д. – научное консультирование при подготовке и написании рукописи.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Bulanov D. V. – study concept and design, writing and editing of the manuscript;

Demyashkin G. A. – scientific advice and editing when writing a manuscript;

Dontsov I. D. – collection and analysis of literature data, participation in the manuscript writing;

Shegai P. V. – scientific advice during manuscript preparation and writing;

Kaprin A. D. – scientific advice during manuscript preparation and writing.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.