

ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЕ МАСТОЦИТЫ И АНГИОГЕНЕЗ В ОПУХОЛЕВОМ МИКРООКРУЖЕНИИ СИНОВИАЛЬНОЙ САРКОМЫ

Д. В. Буланов^{1,2}, Д. Р. Махачев¹✉, М. А. Сунцов¹, Д. С. Губич¹, Ю. Д. Филиппова¹, А. А. Крутилина¹, А. В. Свояк¹, А. А. Иванникова¹, Р. М. Габибуллаев³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова, Москва, Россия

³ Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени И. И. Дедова, Москва, Россия

Синовиальная саркома характеризуется выраженной гистологической и молекулярной гетерогенностью, а angiогенез и клетки врожденного иммунитета рассматриваются как потенциальные источники прогностических маркеров и терапевтических мишней. Целью исследования было оценить взаимосвязь количественных и пространственных характеристик mastоцитов с angiогенезом в опухолевом микроокружении синовиальной саркомы и их прогностическую значимость. Проанализировано 140 случаев синовиальной саркомы с применением иммуногистохимии (триптаза/CD117, CD31/CD34, VEGF-A, α -SMA, CD3/CD8, CD68/CD163) и цифровой морфометрии с нормированием на 1 мм^2 . Отдельно оценивали интраптуморную, перитуморальную и периваскулярную ($\leq 50 \text{ мкм}$ от CD31+/CD34+ сосудов) зоны, а также индекс дегрануляции mastоцитов. Mastоциты выявлялись во всех наблюдениях, их плотность и признаки дегрануляции были максимальны в периваскулярной зоне. Периваскулярные mastоциты положительно коррелировали с микрососудистой плотностью и экспрессией VEGF-A и обратно — с перицитарным покрытием по α -SMA, эти связи сохранились после учета CD163+ макрофагов. Высокие значения микрососудистой плотности и периваскулярных mastоцитов ассоциировались с неблагоприятной выживаемостью, тогда как выраженный CD8+ инфильтрат — с лучшими исходами. Разработанный интегральный Mast-Angio Score, объединяющий периваскулярную плотность и дегрануляцию mastоцитов, микрососудистую плотность и VEGF-A, повышает точность прогностической стратификации и может служить морфологической основой для обоснования комбинированной антиangiогененной и иммунной терапии.

Ключевые слова: тучные клетки, триптаза, angiогенез, микрососудистая плотность, микроокружение, синовиальная саркома, цифровая морфометрия

Вклад авторов: Д. В. Буланов — руководство исследованием, разработка концепции и дизайна работы, редактирование текста статьи; Д. Р. Махачев, М. А. Сунцов, Д. С. Губич — анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, редактирование; Ю. Д. Филиппова, А. А. Крутилина, Р. М. Габибуллаев, А. В. Свояк, А. А. Иванникова — сбор клинических данных, редактирование.

✉ **Для корреспонденции:** Далгат Рамазанович Махачев
ул. Академика Волгина, д. 37, г. Москва, 117437, Россия; dalgat2002@mail.ru

Статья получена: 07.10.2025 **Статья принята к печати:** 05.11.2025 **Опубликована онлайн:** 21.11.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.059

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PERIVASCULAR MAST CELLS AND ANGIOGENESIS IN THE TUMOR MICROENVIRONMENT OF SYNOVIAL SARCOMA

Bulanov DV^{1,2}, Makhachev DR¹✉, Suntsov MA¹, Gubich DS¹, Filippova YD¹, Krutilina AA¹, Svojak AV¹, Ivannikova AA¹, Ghabibullaev RM³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia

³ Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Synovial sarcoma is characterized by marked histological and molecular heterogeneity, and angiogenesis as well as innate immune cells are considered potential sources of prognostic markers and therapeutic targets. This study aimed to evaluate the relationship between the quantitative and spatial characteristics of mast cells and angiogenesis in the tumor microenvironment of synovial sarcoma, as well as their prognostic significance. Using immunohistochemistry (tryptase/CD117, CD31/CD34, VEGF-A, α -SMA, CD3/CD8, CD68/CD163) and digital morphometry normalized to 1 mm^2 , we analyzed 140 cases of synovial sarcoma. The intratumoral, peritumoral, and perivascular ($\leq 50 \text{ \mu m}$ from CD31+/CD34+ vessels) zones, as well as the mastocyte degranulation index, were evaluated separately. Mast cells were detected in all observations; their density and signs of degranulation were greatest in the perivascular zone. Perivascular mast cells were positively correlated with both microvascular density and VEGF-A expression, and inversely correlated with α -SMA pericyte coverage; these relationships remained significant even after accounting for CD163+ macrophages. A high microvascular density and increased perivascular mast cell counts were associated with an unfavorable survival prognosis, while pronounced CD8+ infiltration predicted better outcomes. The developed integral Mast-Angio Score, which combines perivascular density, mast cell degranulation, microvascular density, and VEGF-A expression, improves the accuracy of prognostic stratification and can serve as a morphological basis for justifying combined antiangiogenic and immune therapy.

Keywords: mast cells, tryptase, angiogenesis, microvessel density, tumor microenvironment, synovial sarcoma, digital morphometry

Author contribution: Bulanov DV — study supervision, design, and conceptualization, article editing; Makhachev DR, Suntsov MA, Gubich DS — data analysis and interpretation, article authoring, editing; Filippova YuD, Krutilina AA, Ghabibullaev RM, Svojak AV, Ivannikova AI — collection of the clinical data, article editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Dalgat R. Makhachev
Akademika Volgina, 37, Moscow, 117437, Russia; dalgat2002@mail.ru

Received: 07.10.2025 **Accepted:** 05.11.2025 **Published online:** 21.11.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.059

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Синовиальная саркома (СС) составляет 5–10% сарком мягких тканей и характеризуется агрессивным клиническим течением, высокой частотой метастазов и ограниченной эффективностью применения стандартной химио- и иммунотерапии. Это усиливает интерес к изучению опухолевого микроокружения (tumor microenvironment, TME), особенно клеток врожденного иммунитета и ангиогенеза, как потенциальных источников прогностических маркеров и терапевтических мишеньей [1–3].

Мастоциты (тучные клетки) являются резидентными клетками врожденного иммунитета, содержащими гранулы с триптазой, химазой, гистамином, цитокинами и факторами роста. В опухолевой ткани они могут оказывать как проопухолевое действие, усиливая ангиогенез, ремоделирование матрикса и иммуносупрессию (через VEGF, триптазу, IL-8, TNF β), так и антиопухолевое, выделяя TNF α , гранзим B, гепарин и медиаторы, способные индуцировать апоптоз опухолевых клеток или подавлять ангиогенез. Выделяют два основных фенотипа мастоцитов: МСТ (только триптаза $^+$) и МСТС (триптаза $^+$ /химаза $^+$): их распределение и функциональная роль зависят от типа опухоли и микросреды [4–6].

Несмотря на то что увеличение числа триптаза $^+$ -мастоцитов описано в различных солидных опухолях и нередко сопровождается повышением микрососудистой плотности (microvessel density, MVD), их роль в СС остается недостаточно изученной. Литературные данные противоречивы: с одной стороны, мастоциты рассматривают как источник проангидиогенных факторов, с другой — приводятся сведения об их возможной антиопухолевой функции и связи с благоприятным прогнозом в отдельных нозологиях. При этом в большинстве работ отсутствует пространственная оценка, учитывающая локализацию мастоцитов относительно сосудов, хотя именно периваскулярная зона является ключевой для ангиогенеза и доставки опухоли питательных веществ [4–9].

Еще одной проблемой является методическая неоднородность: исследователи используют разные панели иммуногистохимических маркеров (триптаза, CD117), способы нормирования (на поле зрения или на 1 мм 2), редко выделяют интра- и перитуморальные зоны и почти не оценивают периваскулярную плотность мастоцитов или степень их дегрануляции. Для СС отсутствуют стандартизированные критерии количественной и пространственной оценки мастоцитов во взаимосвязи с ангиогенезом (CD31/CD34, VEGF, MVD) и клинико-прогностическими данными [10].

С учетом выявленной роли мастоцитов как активных регуляторов сосудистой ниши и модуляторов ангиогенеза настоящее исследование было направлено на комплексную морфологическую характеристику этих клеток в ткани синовиальной саркомы. Особое внимание уделено их количественным и топографическим параметрам, включая периваскулярную плотность и степень дегрануляции, а также связи с ангиогенными показателями опухолевого микроокружения.

Цель исследования — оценить взаимосвязь количественных и пространственных характеристик мастоцитов с ангиогенезом в опухолевом микроокружении синовиальной саркомы и определить их прогностическую значимость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели проведено одноцентровое ретроспективное исследование, направленное на

комплексную морфометрическую характеристику мастоцитов и ангиогенных показателей при синовиальной саркоме. Работа включала стандартизированную иммуногистохимическую оценку мастоцитов (триптаза $^+$ /CD117 $^+$, плотность, периваскулярная локализация, индекс дегрануляции) и сосудистых параметров (CD31/CD34, микрососудистая плотность, VEGF-A, α -SMA), дополненную цифровой морфометрией с нормированием на площадь среза (мм 2). Анализ проводили раздельно для интра- и перитуморальных зон с последующим сопоставлением клинико-морфологических характеристик и данных выживаемости пациентов.

В исследование включили 140 пациентов, наблюдавшихся в ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова». Критерий включения: наличие морфологически подтвержденной синовиальной саркомы (СС). Когоруто составили 74 мужчины и 66 женщин; возраст — от 4 до 84 лет (медиана 18,5 года). Использовали архивные гистологические стекла и парафиновые блоки (FFPE). Включали случаи первичной диагностики или консультативного пересмотра при наличии достаточного объема опухолевой ткани и клинико-анамнестических данных (возраст, пол, локализация, размер, стадия, лечение). Критерии исключения: случаи с сомнительным диагнозом после пересмотра, случаи с критически недостаточным количеством ткани; повторные образцы биопсии одного очага.

Оценивали гистологический подтип (монофазная/бифазная), наличие некроза, митотическую активность/Ki-67, стадию и метастатический статус. Возрастную стратификацию проводили по двум схемам: ≤ 24 и ≥ 25 лет, а также < 18 и ≥ 18 лет, что отражает клинико-эпидемиологические особенности СС.

Иммуногистохимическое исследование выполняли на автоматическом стайнере Leica Bond-III с использованием RTU-антител Novocastra (Leica Biosystems, Великобритания) и детекции Bond Polymer Refine (DAB); докрашивание — гематоксилином Майера. Антигенная репривеликация — ER1 (pH 6,0) и/или ER2 (pH 9,0) согласно IFU. Панель включала триптазу и CD117 (мастоциты), CD31 и CD34 (микрососудистая плотность), α -SMA (перицитарное покрытие), VEGF-A (ангиогенная активность), CD3/CD8 (T-клетки), CD68/CD163 (макрофаги). Дополнительно оценивали VEGFR2 (в эндотелии) и PDGFR α (в строме/периваскулярно); порог позитивности — $\geq 10\%$ позитивных клеток; полукивантитативно применяли H-score (0–300).

Цифровую морфометрию выполняли на сканированных препаратах с нормированием на 1 мм 2 , раздельной оценкой интра- и перитуморальных зон. Периваскулярной считали полосу ≤ 50 мкм от CD31 $^+$ /CD34 $^+$ -сосудов; сосуды > 50 мкм при расчете MVD исключали. MVD определяли по методу Weidner в «горячих полях» площадью $\sim 0,95$ мм 2 и глобально по WS1; дополнительно учитывали перицитарное покрытие по α -SMA.

Статистический анализ проводили в R 4.3.2. Нормальность — Shapiro-Wilk; сравнения — Mann-Whitney U/Kruskal-Wallis; корреляции — Спирмен. Для учета макрофагального компонента применяли частичную корреляцию Спирмена с контролем по CD163 $^+$ и множественную линейную регрессию для MVD. Множественные сравнения корректировали по FDR (Benjamini-Hochberg). Выживаемость (MFS/OS) — Kaplan-Meier и модели Кокса. Статистически значимым считали $p < 0,05$.

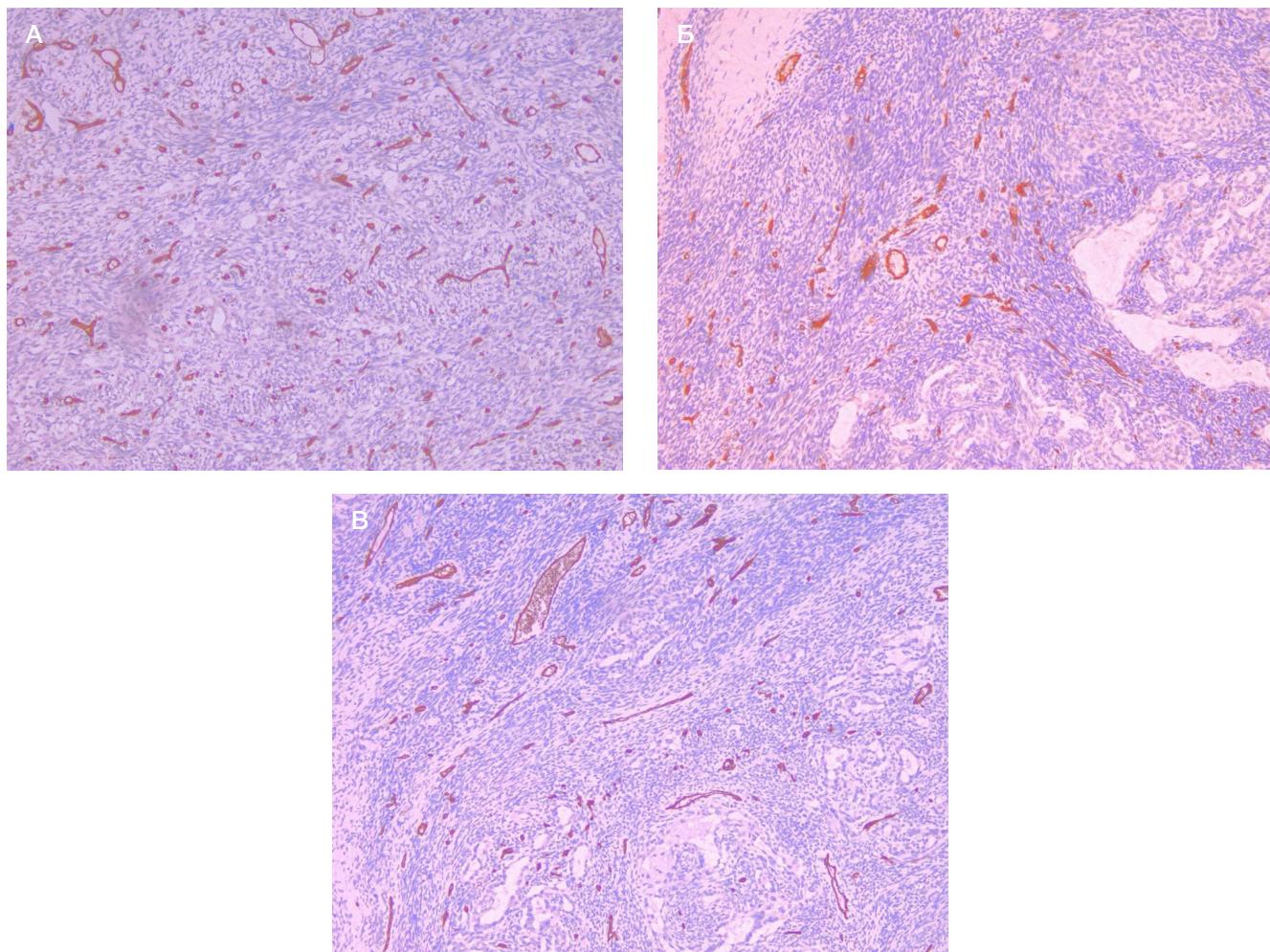


Рис. 1. А. Интрутуморная зона (CD31, $\times 200$). Плотная сеть тонкостенных капилляров с ветвящимися и петельными контурами, соответствующая «горячим» полям ангиогенеза. Б. Перитуморальная зона (CD31, $\times 200$). Упорядоченная сосудистая сеть с меньшей плотностью и ориентацией сосудов вдоль коллагеновых пучков. В. Перитуморальная зона (CD31, $\times 200$). Мозаичная микрососудистая пролиферация с сочетанием мелких и средних сосудов, отражающая пространственную гетерогенность ангиогенеза

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммуногистохимическое и морфометрическое исследование выполняли во всех 140 наблюдениях. Иммунный инфильтрат синовиальной саркомы характеризовался типичным для «сдержанно-холодного» TME профилем: низкой плотностью CD3⁺/CD8⁺-T-лимфоцитов и выраженным преобладанием CD68⁺/CD163⁺-макрофагов, что согласуется с литературными данными по саркомам. Между монофазными и бифазными вариантами достоверных различий в микрососудистой плотности (MVD) не выявлено [11, 12].

Морфологический анализ CD31-позитивного сосудистого русла показал четкие зональные различия. В интрутуморных участках формировалась плотная сеть тонкостенных капилляров с ветвящимися и петельными контурами, соответствующая «горячим» полям ангиогенеза. Эндотелий был равномерно позитивным по CD31, без признаков атипии, что отражает активный sprouting-ангиогенез. В перитуморальной строме сосудистая сеть выглядела более упорядоченной, с меньшей плотностью и ориентацией вдоль коллагеновых пучков. Вблизи инвазивного фронта наблюдалась мозаичная микрососудистая пролиферация с сочетанием мелких и средних сосудов, подтверждающая пространственную гетерогенность ангиогенеза. Эти особенности представлены на рис. 1А-В, а их

количественные различия — на рис. 2, где медианная MVD в интрутуморной зоне составила ~ 110 сосудов/ мм^2 , а в перитуморальной — около 80–90 сосудов/ мм^2 .

При окрашивании по CD34 отмечены аналогичные тенденции, но с ожидаемо более высокими значениями (интрутуморная медиана ~ 127 сосудов/ мм^2 , перитуморальная ~ 95 сосудов/ мм^2), что связано с более широкой маркировкой эндотелиальных профилей. Таким образом, CD31 предпочтительно отражает активные ангиогенные поля, тогда как CD34 фиксирует совокупность зрелых и незрелых сосудов.

Тучные клетки (ТК) визуализировались как CD117⁺ элементы преимущественно овальной формы с четкой мембранный и цитоплазматической позитивностью. Их распределение носило выраженный топографический характер: в периваскулярной полосе ≤ 50 мкм от CD31⁺/CD34⁺-сосудов плотность ТК была наибольшей, достигая медианы ~ 154 кл./ мм^2 , тогда как в интрутуморных участках — около 93 кл./ мм^2 ; перитуморальная зона занимала промежуточное положение (~ 144 кл./ мм^2). Пространственная концентрация ТК сопровождалась признаками частичной дегрануляции — экстрацеллюлярные гранулы определялись по периферии клеток, что указывает на функциональную активность. В интрутуморной паренхиме ТК встречались преимущественно одиночно, без ориентации вдоль сосудов. Эти наблюдения

иллюстрируют рис. 3А–Б, а количественное сравнение представлено на рис. 4.

Анализ ангиогенных маркеров показал умеренно высокую экспрессию VEGF-A (H-score ≈ 150 [100–220]) и частичное перицитарное покрытие сосудов по α -SMA (~25 %), что отражает преобладание морфологически незрелых сосудов. Экспрессия рецепторов VEGFR2 и PDGFR α отмечалась в 20 % и 46–70% случаев соответственно, что подтверждает участие обеих сигнальных осей в регуляции ангиогенеза при синовиальной саркоме (рис. 5 А, Б).

Корреляционный анализ (рис. 6) подтвердил прочную связь между мастоцитарной активностью и ангиогенезом: периваскулярная плотность ТК положительно коррелировала с MVD в зонах hot-spot ($r_s = 0,70$) и при глобальной оценке ($r_s = 0,62$), а также с VEGF-A ($r_s = 0,40$); индекс дегрануляции — с MVD ($r_s = 0,55$). Эти зависимости сохранялись после поправки на CD163 $^+$ -макрофаги, что подтверждает самостоятельный вклад мастоцитов в ангиогенез. Обратная корреляция MVD с перицитарным покрытием α -SMA ($r_s = -0,35$) указывает на доминирование незрелых сосудов в зонах мастоцитарной активности.

Возрастной анализ (≤ 24 и ≥ 25 лет; < 18 и ≥ 18 лет) не выявил статистически значимых различий по MVD, VEGF-A и плотности ТК ($p > 0,05$), что исключает возраст как модифицирующий фактор ангиогенного профиля.

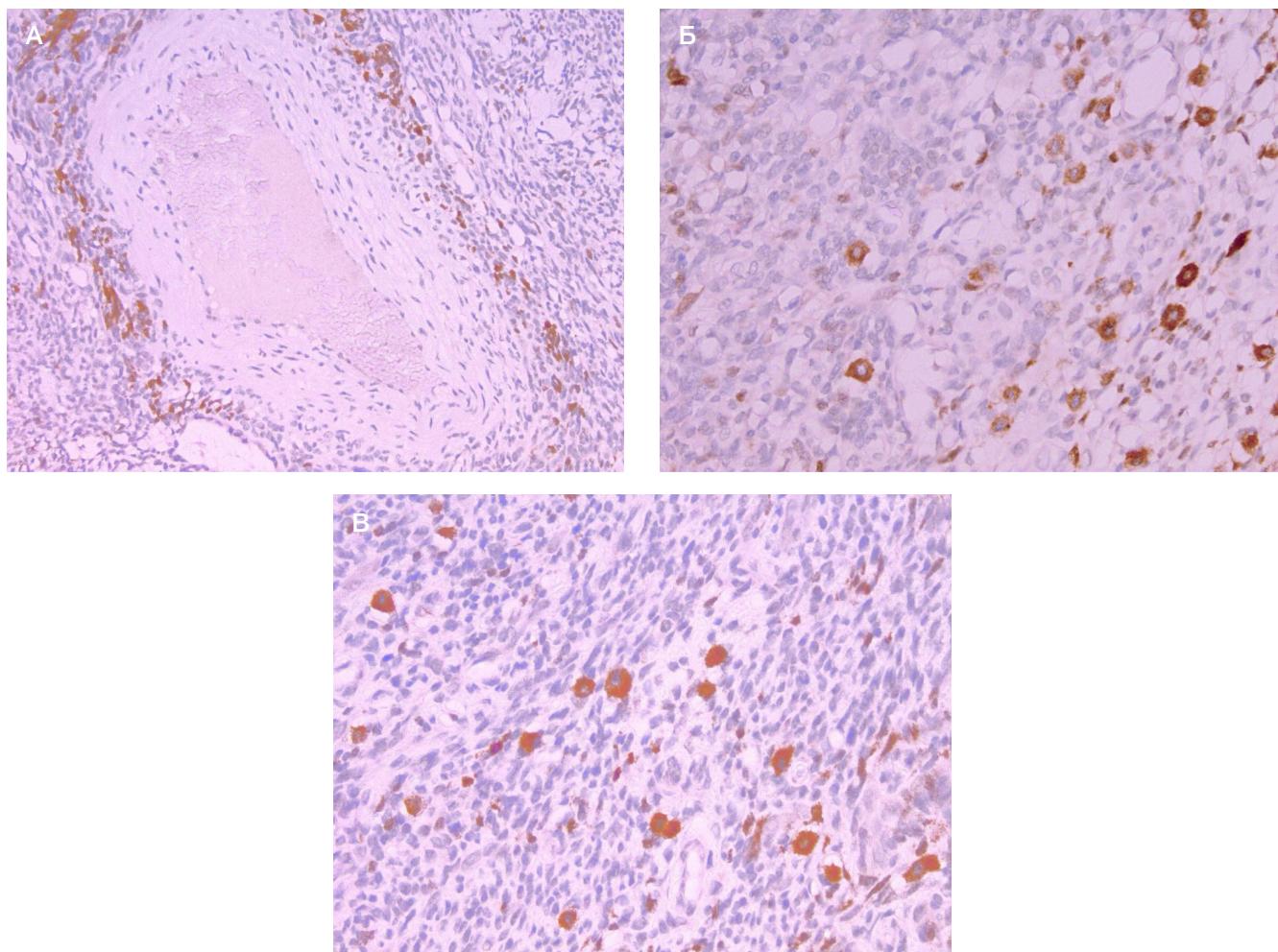


Рис. 3. А. Периваскулярная зона ≤ 50 мкм (CD117, $\times 200$). Кластеризация тучных клеток вдоль сосудистой стенки; отдельные клетки с экстрацеллюлярными гранулами (косвенный признак дегрануляции). Б. Периваскулярная зона ≤ 50 мкм (CD117, $\times 400$). Скопления зрелых гранулированных тучных клеток, формирующих манжетирование сосудов. В. Интрапухомная зона (CD117, $\times 400$). Одиночные тучные клетки без выраженной периваскулярной ориентации, с частичной утратой гранулярности

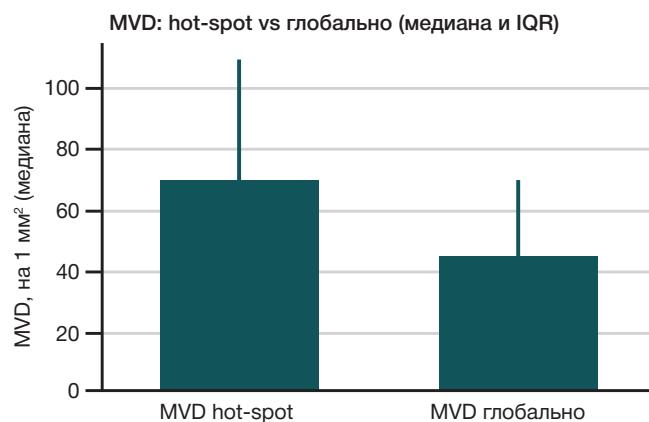


Рис. 2. Микрососудистая плотность (MVD, CD31): сравнение «горячих полей» (Weidner) и глобальной оценки по всему срезу

В подгруппе с данными по выживаемости повышенные показатели MVD и периваскулярных ТК ассоциировались с менее благоприятными исходами, тогда как высокая плотность CD8 $^+$ -Т-лимфоцитов — с лучшей MFS/OS.

На основе совокупности этих параметров разработан интегральный Mast-Angio Score, включающий периваскулярную плотность ТК, MVD, VEGF-A и индекс дегрануляции. Внутренняя валидация показала улучшение c-index и показателей NRI/IDI по сравнению с

традиционными клинико-морфологическими моделями, что подтверждает прогностическую значимость мастицитарно-ангиогенных метрик при синовиальной саркоме [13–15].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные морфологические и количественные данные подтверждают активный ангиогенез и тесное сосудисто-иммунное взаимодействие в микроокружении синовиальной саркомы. Повышенная интрапуховая микрососудистая плотность (MVD) по CD31 и CD34 отражает преобладание sprouting-ангиогенеза в паренхиме опухоли, тогда как перитуморальная строма характеризуется более низкой и структурированной сосудистой сетью. Разница между маркерами объясняется различиями в их специфичности: CD31 преимущественно выявляет функционирующую эндотелий, в то время как CD34 дополнительно маркирует незрелые эндотелиальные структуры. Поэтому CD31 целесообразно использовать как базовый маркер для межзональных сравнений, а CD34 — как чувствительный показатель расширенного спектра сосудистых структур.

Ключевым наблюдением является выраженная периваскулярная аккумуляция CD117⁺-тучных клеток в полосе ≤ 50 мкм от микрососудов при сравнительно меньшей их плотности в интрапуховой паренхиме. Данный паттерн согласуется с известной способностью тучных клеток синтезировать медиаторы ангиогенеза — триптазу, гистамин, VEGF-A, FGF-2, протеазы и хемокины, участвующие в ремоделировании внеклеточного матрикса и повышении сосудистой проницаемости. Такое пространственное сближение ТК с микрососудами создает условия для паракринного воздействия на эндотелий и перициты, усиливая рост и стабилизацию новообразованных сосудов. Аналогичные механизмы описаны при саркome Юинга и остеосаркome, где плотность тучных клеток положительно коррелирует с MVD и экспрессией VEGF.

Наблюдаемые корреляции между периваскулярной плотностью ТК, MVD и уровнем VEGF-A подтверждают участие мастицитов в регуляции ангиогенеза. Обратная связь между MVD и перицитарным покрытием α -SMA отражает преобладание морфологически незрелых сосудов в зонах активного ангиогенеза. Независимость этих ассоциаций от плотности CD163⁺ макрофагов подчеркивает автономный вклад тучных клеток в ангиогенные процессы.

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о пространственной организации

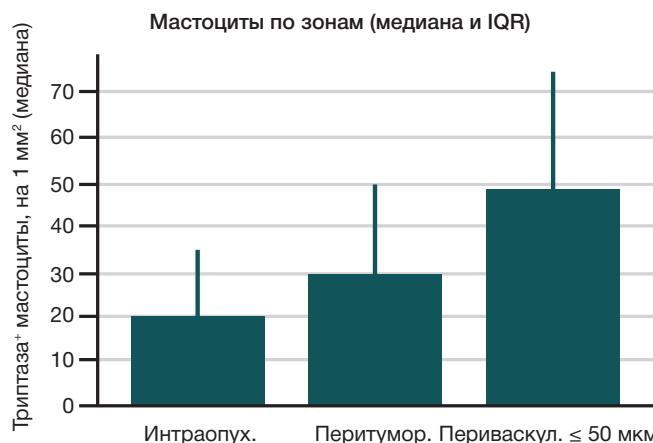


Рис. 4. Плотность триптаза⁺-тучных клеток в интраопухоловой, перитуморальной и периваскулярной (≤ 50 мкм от CD31⁺/CD34⁺-сосудов) зонах

клеточных экосистем сарком, где ангиогенные и иммунные ниши формируют взаимосвязанные микросреды, влияющие на прогноз заболевания [16]. Наши данные уточняют один из аспектов этой модели — роль мастицитов как активных элементов сосудистой ниши. Описанная периваскулярная концентрация ТК и их дегрануляция подтверждают выводы о тканевой гетерогенности мастицитов и их участии в рекрутировании других клеток врожденного иммунитета [17].

Клиническое значение выявленного паттерна заключается в том, что высокая MVD в сочетании с периваскулярной аккумуляцией ТК формирует ангиогенный фенотип опухолевого микроокружения, связанный с неблагоприятным течением. Подобные сосудисто-иммунные профили считаются потенциальной мишенью комбинированных стратегий лечения, объединяющих антиангиогенные препараты с иммунотерапией [18]. Это согласуется с концепцией, согласно которой мастициты можно рассматривать как перспективную точку приложения для модуляции противоопухолевого иммунного ответа, а также с данными, указывающими на возможность терапевтического воздействия на мастициты при сочетанном применении ингибиторов контрольных точек [19, 20].

Таким образом, наши результаты расширяют существующие представления о сосудисто-иммунных взаимодействиях при синовиальной саркоме, подчеркивая ключевую роль периваскулярных мастицитов в формировании ангиогенного фенотипа опухолевого микроокружения и возможный терапевтический потенциал их модуляции.

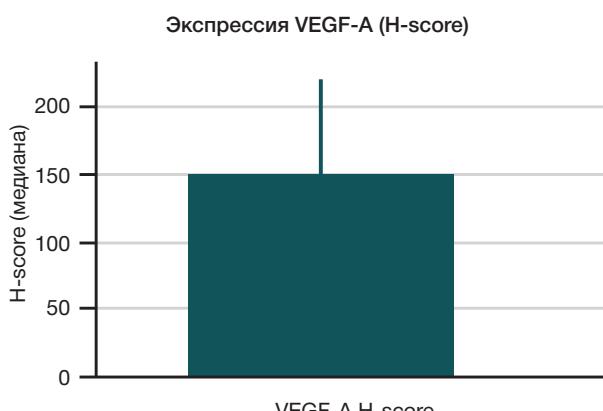
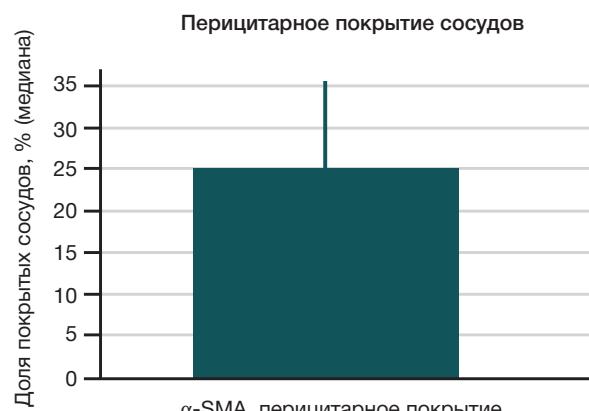


Рис. 5. А. Экспрессия VEGF-A (H-score) в тканях синовиальной саркомы. Б. Перицитарное покрытие сосудов по α -SMA



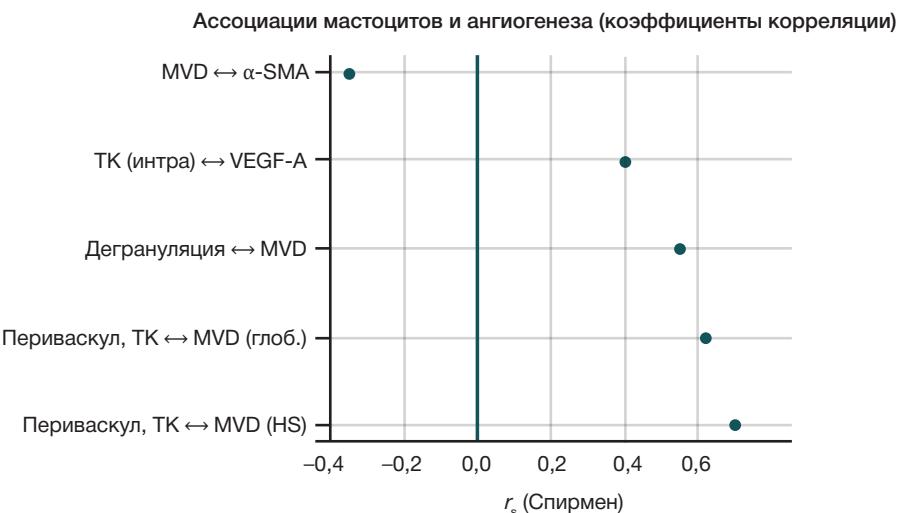


Рис. 6. Корреляции между плотностью mastоцитов, MVD, VEGF-A и перицитарным покрытием α -SMA (коэффициенты Спирмена)

ВЫВОДЫ

Периваскулярные mastоциты при синовиальной саркоме формируют воспроизведимый топографический паттерн с наибольшей плотностью в зоне ≤ 50 мкм от CD31 $^{+}$ /CD34 $^{+}$ -микрососудов и более высокой степенью дегрануляции по сравнению с паренхимой. Их накопление сопряжено с ангиогенным фенотипом TME: выявлена положительная связь с MVD (как в hot-spots, так и при глобальной оценке) и экспрессией VEGF-A при одновременной отрицательной ассоциации с перицитарным покрытием по α -SMA, что указывает на преобладание морфологически незрелых сосудов. Эти зависимости сохраняются после учета CD163 $^{+}$ -макрофагов, подтверждая самостоятельный вклад mastоцитов в сосудистую нишу. Возрастная стратификация не показала клинически значимого влияния на mastоцитарно-ангиогенные метрики. В подгруппе с данными выживаемости более высокая

MVD и периваскулярная плотность mastоцитов ассоциировались с худшими исходами, тогда как выраженный CD8 $^{+}$ -инфилтрат — с лучшими. Предложенный интегральный индекс Mast-Angio Score, объединяющий периваскулярную плотность и дегрануляцию mastоцитов, MVD и VEGF-A, повысил дискриминационную способность прогностической модели (рост c-index, улучшение NRI/IDI) относительно стандартных клинико-морфологических признаков. Стандартизированная ИГХ-оценка этих показателей на архивных стеклопрепаратах и FFPE-блоках технологически выполнима и может быть интегрирована в синоптический отчет как дополнительный слой стратификации риска. Полученные результаты создают обоснование для клинических исследований комбинированных подходов — антиангиогенной терапии в сочетании с модуляцией эффекторных функций mastоцитов и/или иммунотерапией — в тщательно отобранных подгруппах пациентов с ангиогенно активным профилем.

Литература

1. 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.
2. Gazendam AM, Popovic S, Munir S, et al. Synovial sarcoma: a clinical review. *Curr Oncol.* 2021; 28 (3): 1909–20. DOI: 10.3390/curroncol28030177.
3. Ribatti D. Trypsin and tumor angiogenesis. *Front Oncol.* 2024; 14: 1500482. DOI: 10.3389/fonc.2024.1500482.
4. Ammendola M, Gadaleta CD, Patruno R, et al. Mast cells positive for c-Kit receptor and tryptase correlate with angiogenesis in cancerous and adjacent normal pancreatic tissue. *Cells.* 2021; 10 (2): 444. DOI: 10.3390/cells10020444.
5. Segura-Villalobos D, Bazany-Rosenzweig NR, Mayoral RJ, et al. Mast cell-tumor interactions: molecular mechanisms and clinical perspectives. *Cells.* 2022; 11 (3): 349. DOI: 10.3390/cells11030349.
6. Liu Z, Wang L, Wang J, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8: 227. DOI: 10.1038/s41392-023-01460-1.
7. Panagi M, Lesuy Y, Tostì R, et al. Stabilizing tumor-resident mast cells restores T-cell infiltration in sarcomas and potentiates PD-L1 inhibition. *Clin Cancer Res.* 2024; 30 (11): 2582–97. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-0246.
8. Toulonde M, Guégan J-P, Spalato-Ceruso M, et al. Reshaping the tumor microenvironment of cold soft-tissue sarcomas with anti-angiogenics: a phase 2 trial of regorafenib combined with
- avelumab. *Signal Transduct Target Ther.* 2025; 10: 202. DOI: 10.1038/s41392-025-02278-9.
9. Piccolo S, Panciera T, Contessotto P, Cordenonsi M. YAP/TAZ as master regulators in cancer: modulation, function and therapeutic approaches. *Nat Cancer.* 2023; 4 (1): 9–26. DOI: 10.1038/s43018-022-00473-z.
10. Chapeau EA, Sansregret L, Galli GG, Chène P, Wartmann M, Mourikis TP, et al. Direct and selective pharmacological disruption of the YAP–TEAD interface by IAG933 inhibits Hippo-dependent and RAS–MAPK-altered cancers. *Nat Cancer.* 2024; 5 (7): 1102–20. DOI: 10.1038/s43018-024-00754-9.
11. Luk S, Chokshi PR, Torres-Rodriguez I, et al. Immunological differences between monophasic and biphasic synovial sarcoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2024; 74 (1): 31. DOI: 10.1007/s00262-024-03868-2.
12. Wisdom AJ, Mowery YM, Hong CS, et al. Single cell analysis reveals distinct immune landscapes in transplant and primary sarcomas that determine response or resistance to immunotherapy. *Nat Commun.* 2020; 11: 6410. DOI: 10.1038/s41467-020-19917-0.
13. Medina-Ceballos E, Liotta A, Ali S, et al. The prognostic impact of the tumor immune microenvironment in synovial sarcoma: an immunohistochemical analysis using digital pathology and conventional scoring. *J Pers Med.* 2025; 15 (5): 169. DOI: 10.3390/jpm15050169.
14. Giner F, Medina-Ceballos E, López-Reig R, et al. The combined

- immunohistochemical expression of GLI1 and BCOR in synovial sarcomas for the identification of three risk groups and their prognostic outcomes: a study of 52 patients. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (14): 7615. DOI: 10.3390/ijms25147615.
15. Recine F, Piciucchi S, De Vincenzo F, et al. Clinical and translational implications of immunotherapy in soft tissue and bone sarcomas. *Front Immunol.* 2024; 15: 1378398. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1378398.
16. Subramanian A, Caswell DR, Wang H, et al. Sarcoma microenvironment cell states and ecosystems are associated with prognosis and predict response to immunotherapy. *Nat Cancer.* 2024; 5 (4): 642–58. DOI: 10.1038/s43018-024-00743-y.
17. West PW, Bulfone-Paus S. Mast cell tissue heterogeneity and specificity of immune cell recruitment. *Front Immunol.* 2022; 13: 932090. DOI: 10.3389/fimmu.2022.932090.
18. Spalato-Ceruso M, Valverde P, Italiano A. New strategies in soft tissue sarcoma treatment. *J Hematol Oncol.* 2024; 17 (1): 76. DOI: 10.1186/s13045-024-01580-3.
19. Lichtenman JN, Reddy SM. Mast Cells: A New Frontier for Cancer Immunotherapy. *Cells.* 2021; 10 (6): 1270. DOI: 10.3390/cells10061270.
20. Ribatti D. New insights into the role of mast cells as a therapeutic target in cancer through the blockade of immune checkpoint inhibitors. *Front Med (Lausanne).* 2024; 11: 1373230. DOI: 10.3389/fmed.2024.1373230.

References

1. 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.
2. Gazendam AM, Popovic S, Munir S, et al. Synovial sarcoma: a clinical review. *Curr Oncol.* 2021; 28 (3): 1909–20. DOI: 10.3390/curroncol28030177.
3. Ribatti D. Tryptase and tumor angiogenesis. *Front Oncol.* 2024; 14: 1500482. DOI: 10.3389/fonc.2024.1500482.
4. Ammendola M, Gadaleta CD, Patruno R, et al. Mast cells positive for c-Kit receptor and tryptase correlate with angiogenesis in cancerous and adjacent normal pancreatic tissue. *Cells.* 2021; 10 (2): 444. DOI: 10.3390/cells10020444.
5. Segura-Villalobos D, Bazany-Rosenzweig NR, Mayoral RJ, et al. Mast cell-tumor interactions: molecular mechanisms and clinical perspectives. *Cells.* 2022; 11 (3): 349. DOI: 10.3390/cells11030349.
6. Liu Z, Wang L, Wang J, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8: 227. DOI: 10.1038/s41392-023-01460-1.
7. Panagi M, Lesuy Y, Tosti R, et al. Stabilizing tumor-resident mast cells restores T-cell infiltration in sarcomas and potentiates PD-L1 inhibition. *Clin Cancer Res.* 2024; 30 (11): 2582–97. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-0246.
8. Toulmonde M, Guégan J-P, Spalato-Ceruso M, et al. Reshaping the tumor microenvironment of cold soft-tissue sarcomas with anti-angiogenics: a phase 2 trial of regorafenib combined with avelumab. *Signal Transduct Target Ther.* 2025; 10: 202. DOI: 10.1038/s41392-025-02278-9.
9. Piccolo S, Panciera T, Contessotto P, Cordenonsi M. YAP/TAZ as master regulators in cancer: modulation, function and therapeutic approaches. *Nat Cancer.* 2023; 4 (1): 9–26. DOI: 10.1038/s43018-022-00473-z.
10. Chapeau EA, Sansregret L, Galli GG, Chène P, Wartmann M, Mourikis TP, et al. Direct and selective pharmacological disruption of the YAP-TEAD interface by IAG933 inhibits Hippo-dependent and RAS-MAPK-altered cancers. *Nat Cancer.* 2024; 5 (7): 1102–20. DOI: 10.1038/s43018-024-00754-9.
11. Luk S, Chokshi PR, Torres-Rodriguez I, et al. Immunological differences between monophasic and biphasic synovial sarcoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2024; 74 (1): 31. DOI: 10.1007/s00262-024-03868-2.
12. Wisdom AJ, Mowery YM, Hong CS, et al. Single cell analysis reveals distinct immune landscapes in transplant and primary sarcomas that determine response or resistance to immunotherapy. *Nat Commun.* 2020; 11: 6410. DOI: 10.1038/s41467-020-19917-0.
13. Medina-Ceballos E, Liotta A, Ali S, et al. The prognostic impact of the tumor immune microenvironment in synovial sarcoma: an immunohistochemical analysis using digital pathology and conventional scoring. *J Pers Med.* 2025; 15 (5): 169. DOI: 10.3390/jpm15050169.
14. Giner F, Medina-Ceballos E, López-Reig R, et al. The combined immunohistochemical expression of GLI1 and BCOR in synovial sarcomas for the identification of three risk groups and their prognostic outcomes: a study of 52 patients. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (14): 7615. DOI: 10.3390/ijms25147615.
15. Recine F, Piciucchi S, De Vincenzo F, et al. Clinical and translational implications of immunotherapy in soft tissue and bone sarcomas. *Front Immunol.* 2024; 15: 1378398. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1378398.
16. Subramanian A, Caswell DR, Wang H, et al. Sarcoma microenvironment cell states and ecosystems are associated with prognosis and predict response to immunotherapy. *Nat Cancer.* 2024; 5 (4): 642–58. DOI: 10.1038/s43018-024-00743-y.
17. West PW, Bulfone-Paus S. Mast cell tissue heterogeneity and specificity of immune cell recruitment. *Front Immunol.* 2022; 13: 932090. DOI: 10.3389/fimmu.2022.932090.
18. Spalato-Ceruso M, Valverde P, Italiano A. New strategies in soft tissue sarcoma treatment. *J Hematol Oncol.* 2024; 17 (1): 76. DOI: 10.1186/s13045-024-01580-3.
19. Lichtenman JN, Reddy SM. Mast Cells: A New Frontier for Cancer Immunotherapy. *Cells.* 2021; 10 (6): 1270. DOI: 10.3390/cells10061270.
20. Ribatti D. New insights into the role of mast cells as a therapeutic target in cancer through the blockade of immune checkpoint inhibitors. *Front Med (Lausanne).* 2024; 11: 1373230. DOI: 10.3389/fmed.2024.1373230.