

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-3-36-45>

Модели сарком мягких тканей *in vitro*: фундаментальные и клинические аспекты

У.А. Бокова, М.С. Третьякова, П.К. Козлова, А.А. Коробейникова, М.Е. Меньяло, Т.С. Геращенко, Е.В. Денисов*Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5***Контакты:** Устинья Анатольевна Бокова pushkay@yandex.ru

Диагностика и подбор эффективной терапии сарком мягких тканей (СМТ) затруднены в связи с низкой распространенностью и значительной гистологической вариабельностью данных опухолей. Развитие молекулярно-генетических методов тестирования направлено на улучшение дифференциальной диагностики различных типов СМТ и поиск генетических нарушений, которые могут являться потенциальными мишенями для терапии. Разработка эффективных методов лечения требует адекватных доклинических моделей, способных воспроизводить биологические особенности опухолей.

В статье представлены молекулярно-генетические методы тестирования для диагностики и терапии СМТ, достижения в получении моделей *in vitro* СМТ, проблемы их использования в доклинических исследованиях, а также перспективы использования первичных клеточных линий для персонализированного лечения.

Ключевые слова: модели *in vitro*, мультигенная панель, саркомы мягких тканей, первичная культура, таргетная терапия

Для цитирования: Бокова У.А., Третьякова М.С., Козлова П.К. и др. Модели сарком мягких тканей *in vitro*: фундаментальные и клинические аспекты. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(3):36–45.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-3-36-45>

In vitro models of soft tissue sarcomas: basic and clinical aspects

U.A. Bokova, M.S. Tretyakova, P.K. Kozlova, A.A. Korobeynikova, M.E. Menyailo, T.S. Gerashchenko, E.V. Denisov*Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia***Contacts:** Ustinya Anatolyevna Bokova pushkay@yandex.ru

Diagnosis and selection of effective therapy of soft tissue sarcomas (STS) are complicated by low incidence and significant histological variability of these tumors. Development of molecular and genetic testing methods is aimed at improving differential diagnosis of different types of STS and identification of genetic abnormalities which can potentially serve as targets for therapy. Development of effective treatment methods requires adequate preclinical models capable of recreating biological features of the tumors.

The article presents molecular and genetic testing methods for STS diagnosis and therapy, advances in *in vitro* STS models, problems with their use in preclinical studies, as well as possibilities of using primary cell cultures for personalized treatment.

Keywords: *in vitro* model, multigenic panel, soft tissue sarcomas, primary culture, targeted therapy

For citation: Bokova U.A., Tretyakova M.S., Kozlova P.K. et al. *In vitro* models of soft tissue sarcomas: basic and clinical aspects. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2025;12(3):36–45. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-3-36-45>

ВВЕДЕНИЕ

Саркомы мягких тканей (СМТ) — гетерогенная группа злокачественных новообразований мезенхимального происхождения, составляющая 1 % всех солидных опухолей. Она включает более 100 гистологических и молекулярных подтипов, наиболее распространенными из которых являются липосаркомы, лейомиосаркомы и синовиальные саркомы [1]. СМТ отличаются агрессивным течением, высокой склонностью к рецидивированию и резистентностью к терапии, поэтому лечение данной патологии представляет большие сложности.

Основные трудности, связанные с дифференциальной диагностикой и выбором стратегии лечения СМТ, обусловлены редкой встречаемостью опухолей данного типа и их значительным гистологическим разнообразием. Большой прорыв в понимании биологии формирования СМТ удалось достигнуть благодаря применению высокоинформативных молекулярно-генетических методов тестирования. Наиболее перспективным диагностическим инструментом для поиска генетических нарушений считается высокопроизводительное секвенирование, которое является надежной вспомогательной технологией для врачей-патологов и позволяет повысить точность диагностики в сложных и редких случаях сарком.

Поиск генетических aberrаций, лежащих в основе формирования заболевания, является ключом для оптимизации молекулярной классификации и диагностики сарком, однако выбор эффективной стратегии лечения данных опухолей все еще остается серьезной проблемой. Успешное внедрение в клиническую практику новых таргетных и иммунотерапевтических подходов, а также схем химио- и лучевой терапии (ЛТ) осложняется дефицитом адекватных доклинических моделей, способных полноценно отражать молекулярные и гистологические особенности различных подтипов СМТ. В связи с этим получение клеточных линий СМТ имеет большое значение для изучения патогенеза заболевания, определения чувствительности и резистентности к терапевтическим воздействиям, разработки персонализированной терапии и поиска новых стратегий лечения данной патологии [2].

Несмотря на то что клеточные линии остаются «золотым стандартом» для доклинических исследований *in vitro*, выбор моделей для СМТ ограничен: лишь 2 % доступных клеточных линий относятся к данному виду опухолей [3]. При этом существующие культуры не отражают полного разнообразия данной группы опухолей, поскольку представлены наиболее распространенными подтипами и практически не включают редкие формы СМТ.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В основе патогенеза СМТ лежат генетические нарушения. Среди драйверных нарушений, специфичных для сарком, наиболее распространенными являются

хромосомные перестройки, приводящие к возникновению химерных генов, или слияниям генов [4, 5]. В настоящее время диагностика данных опухолей проводится с использованием молекулярно-генетических методов, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммунофлуоресценция, флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) и секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS). С помощью этих методов можно диагностировать различные подтипы СМТ, такие как синовиальная саркома, рабдомиосаркома, липосаркома, светлоклеточная саркома мягких тканей и т. д. [6–10].

В связи с высокой степенью морфологической и генетической гетерогенности установление клинического диагноза «саркомы» на основании результатов гистологического исследования является сложной и многогранной задачей. Одним из наиболее эффективных подходов к повышению точности диагностики СМТ и корректного назначения терапии является таргетное NGS с использованием мультигенных панелей [11]. Этот метод молекулярно-генетического тестирования помогает провести дифференциальную диагностику СМТ, а также выявить клинически значимые мутации, что в ряде случаев приводит к корректировке лечения и улучшению клинического ответа [12, 13]. Согласно экспериментальным данным, использование для выявления генетических нарушений таргетного NGS в сочетании с другими методами в 26,4 % случаев приводит к пересмотру или уточнению диагноза, чаще всего в случае сарком Юинга и липосарком, и в 10,9 % случаев — к изменениям стратегии лечения [6].

В клинической практике ведущих онкологических центров широкое распространение получили мультигенные панели, нацеленные на поиск слияния генов, точечных мутаций, инсерций и делеций и изменения числа копий генов для диагностики липосарком, синовиальных сарком, рабдомиосарком и других подтипов СМТ. Наибольшую известность получили панели YuanSu 450 (Origimed, Китай), FoundationOne Heme (Foundation Medicine, США) и UW-OncoPlex (Вашингтонский университет, США), позволяющие не только установить точный диагноз, но и подобрать персонализированную терапию для пациентов с различными подтипами СМТ (табл. 1).

Кроме того, поскольку наиболее часто диагностируемыми нарушениями при саркомах являются слияния генов, существуют панели, основанные только на детекции специфических химерных транскриптов [4, 6].

Использование мультигенных панелей для таргетного NGS предоставляет оптимальный объем информации для точной клинической интерпретации заболевания [14]. Однако разработка персонализированных подходов к терапии сарком требует проведения функциональных исследований на релевантных клеточных моделях, наилучшим образом повторяющих биологические особенности опухолей. Именно поэтому создание стабильных клеточных линий СМТ является ключевым

Таблица 1. Характеристика панелей для секвенирования нового поколения, использующихся для диагностики сарком мягких тканей**Table 1. Characteristics of next-generation sequencing panels used for diagnosis of soft tissue sarcomas**

Панель Panel	Подтип сарком мягких тканей Soft tissue sarcoma subtype	Количество генов Number of genes	Тип мутаций Mutation type	Чувствительность, % Sensitivity, %	Источник Source
YuanSu 450	Липосаркома, лейомиосаркома, миксифибросаркома, синовиальная саркома, рабдомиосаркома, ангиосаркома, недифференцированная плеоморфная саркома, инфантильная фибросаркома, светлоклеточная саркома Liposarcoma, leiomyosarcoma, myxofibrosarcoma, synovial sarcoma, rhabdomyosarcoma, undifferentiated pleiomorphic sarcoma, infantile fibrosarcoma, clear cell sarcoma	450	Однонуклеотидные варианты, инделы, амплификации генов, слияния генов Single nucleotide variants, indels, gene amplification, gene fusion	95,5–99,7	[12, 15]
FoundationOne Heme	Синовиальная саркома, липосаркома, светлоклеточная саркома, рабдомиосаркома, ангиосаркома, липосаркома, лейомиосаркома, миксифибросаркома Synovial sarcoma, liposarcoma, clear cell sarcoma, rhabdomyosarcoma, angiosarcoma, leiomyosarcoma, mixofibrosarcoma	593		95–99	[10, 16, 17]
UW-OncoPlex	Лейомиосаркома, липосаркома, светлоклеточная саркома, ангиосаркома, склерозирующая эпителиоидная фибросаркома Leiomyosarcoma, liposarcoma, clear cell sarcoma, angiosarcoma, sclerosing epithelioid fibrosarcoma	430		99,2	[18, 19]

этапом фундаментальных исследований и трансляционной онкологии.

ПОЛУЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

За последние 100 лет получено более 800 клеточных линий сарком костей и СМТ [20]. Тем не менее большая часть линий недостаточно охарактеризована и мало доступна для научного сообщества. Так, некоторые гистологические подтипы, такие как низкоккачественная миофибробластическая саркома, инфантильная фибросаркома, склерозирующая эпителиоидная фибросаркома и другие, не представлены в биобанке в связи со сложностью получения стабильных клеточных культур, что вызывает трудности при проведении фундаментальных и доклинических исследований [20].

Традиционно токсичность и чувствительность к препаратам оцениваются на адгезионных клеточных линиях [21]. В 1970-х годах разработан метод культивирования опухолевых клеток в виде сфероидов (3D-модели), который обеспечивает большее межклеточное взаимодействие, чем монослойная культура [22]. Сфероиды СМТ являются более химио- и радиорезистентными, чем клетки, растущие в виде монослоя, и отличаются по степени клеточной дифференцировки и пролиферации [23]. Так, наблюдаются различия

в пролиферации клеток сфероидов и адгезивной линии липосаркомы при терапевтическом действии эрибулина: пролиферация снижена в 2D-моделях в 4 из 7 клеточных линий [21]. Оптимальным инструментом для определения эффективности химиотерапевтических препаратов, ЛТ и иммунотерапии являются именно 3D-культуры, поскольку клетки, формирующие сфероиды, лучше моделируют ситуацию *in vivo*, чем 2D-модели [24]. Для СМТ разработаны 3D-модели [23, 25, 26], однако большинство клеточных линий продолжают культивировать стандартным методом [27–29].

Клеточные линии СМТ получают посредством посева клеток из плеврального выпота, клеточной суспензии опухолевого материала и из эксплантата или ксенотрансплантата (рис. 1) [29–32]. Каждый подход характеризуется разным процентом выхода жизнеспособных клеток, что влияет на стабильность первичной линии. Например, при получении клеточной суспензии с использованием либеразы содержание жизнеспособных клеток опухоли составляет 30,2 %, а с использованием смеси из коллагеназы и гиалуронидазы – 84,9 % [33].

Чаще всего стабильные культуры получают из плеоморфной саркомы [34–37]. Так, линия JBT19, выделенная из первичной опухоли недифференцированной плеоморфной саркомы, культивировалась

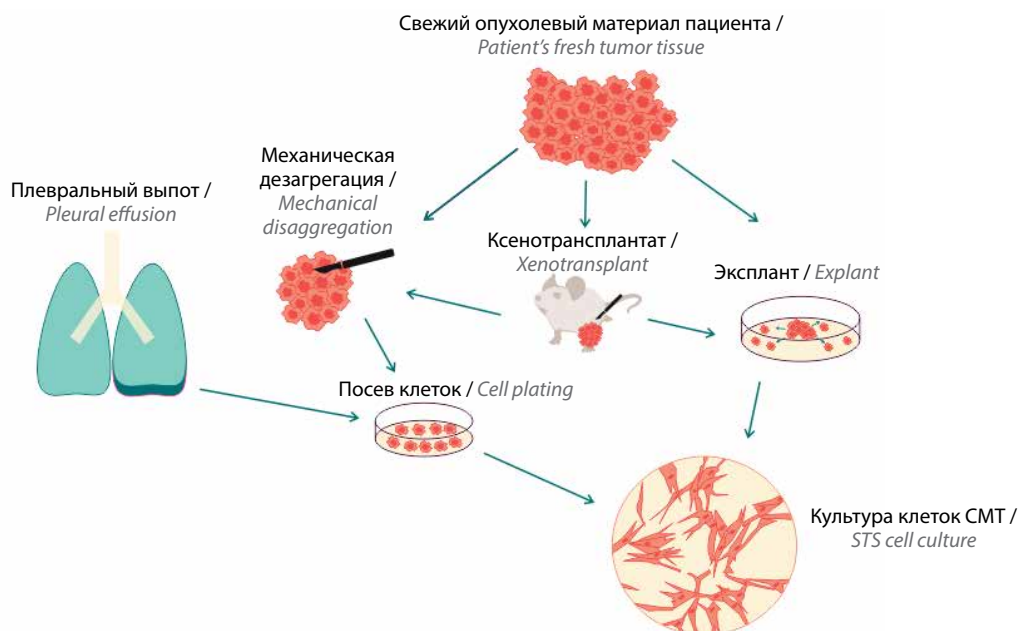


Рис. 1. Методы получения клеточных линий сарком мягких тканей (CMT)

Fig. 1. Techniques for obtaining soft tissue sarcoma (STS) cell lines

в адгезивных условиях более 30 мес. Для клеток JBT19 характерны фибробластоподобная морфология и высокая степень пролиферации [28]. Тем не менее стабильные клеточные культуры описаны и для других подтипов сарком. Получены культуры липосарком, характеризующиеся мелкими полигональными клетками, и линии синовиальной саркомы, включающие как удлинённые, так и полигональные клетки. Для миксофибросаркомы характерны фибробластоподобные клетки, а культуры альвеолярной саркомы состоят из мелких звездчатых клеток [27]. Все описанные линии стабильны в течение нескольких месяцев и различаются чувствительностью к гемцитабину и цисплатину, что говорит о разном ответе на стандартные схе-

мы лечения CMT и предоставляет возможность для разработки персонализированной терапии.

В международном некоммерческом банке клеточных культур American Type Culture Collection (ATCC) представлены иммортализованные клеточные линии CMT, полученные из опухоли синовиальной саркомы (SW982), фибросаркомы (SW684, HT-1080), рабдомиосаркомы (RD, SJCRH30), липосаркомы (SW872), лейомиосаркомы (SK-LMS-1), недифференцированной плеоморфной саркомы (фиброзной гистиоцитомы) (GCT), эпителиоидной саркомы (VA-ES-BJ) и светлоклеточной саркомы (SU-CCS-1) (рис. 2). Характеристика клеточных линий CMT приведена в табл. 2.

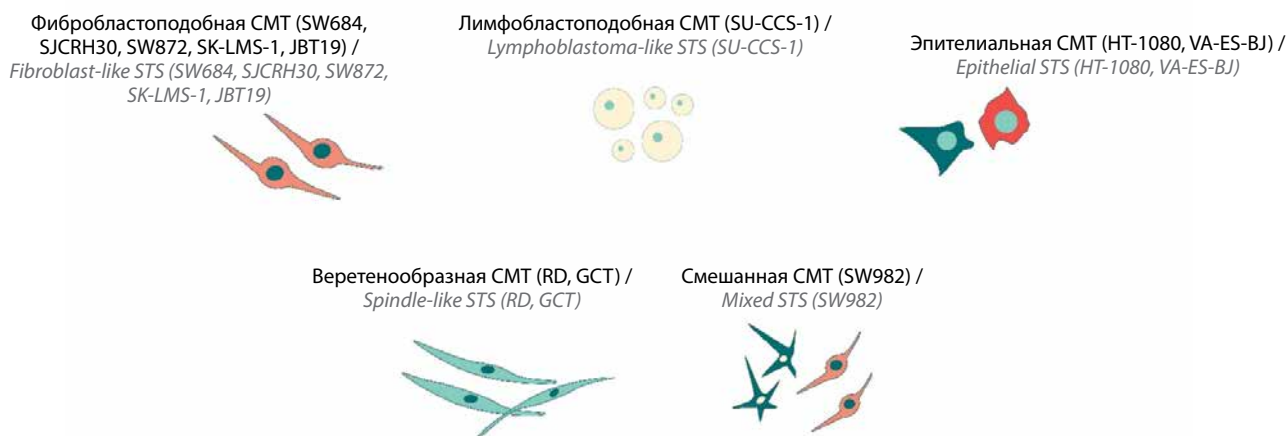


Рис. 2. Морфология клеточных линий сарком мягких тканей (CMT)

Fig. 2. Morphology of soft tissue sarcoma (STS) cell lines

Таблица 2. Основные клеточные линии сарком мягких тканей (СМТ) (по данным American Type Culture Collection, ATCC)
Table 2. Main soft tissue sarcoma (STS) cell lines (per data from the American Type Culture Collection, ATCC)

Клеточная линия Cell line	Подтип сарком Sarcoma subtype	Тип клеточной культуры Cell line type	Морфология Morphology	Генотипическая характеристика Genotype characteristics	Источник Source
SW982	Синовиальная саркома Synovial sarcoma	Адгезивный Adherent	Смешанная Mixed	Делеция <i>MPDZ</i> , мутация <i>BRAF</i> p.Val600Glu (c.1799T>A) <i>MPDZ</i> deletion, <i>BRAF</i> mutation p.Val600Glu (c.1799T>A)	[38, 39]
SW684	Фибросаркома Fibrosarcoma	Адгезивный Adherent	Фибробластоподобная Fibroblast-like	Мутации <i>ERBB4</i> p.Glu452Lys (c.1354G>A), <i>TP53</i> p.Arg213Ter (c.637C>T) <i>ERBB4</i> mutation p.Glu452Lys (c.1354G>A), <i>TP53</i> mutation p.Arg213Ter (c.637C>T)	[38, 39]
HT-1080	Фибросаркома Fibrosarcoma	Адгезивный Adherent	Эпителиальная Epithelial	Делеция <i>CDKN2A</i> , мутации <i>IDH1</i> p.Arg132Cys (c.394C>T), <i>NRAS</i> p.Gln61Lys (c.181C>A) <i>CDKN2A</i> deletion, <i>IDH1</i> mutation p.Arg132Cys (c.394C>T), <i>NRAS</i> mutation p.Gln61Lys (c.181C>A)	[38, 39]
RD	Рабдомиосаркома Rhabdomyosarcoma	Адгезивный Adherent	Веретенообразная, присутствуют многоядерные крупные клетки Spindle-like with multinucleate cells	Мутации <i>NRAS</i> p.Gln61His (c.183A>T), <i>TP53</i> p.Arg248Trp (c.742C>T) <i>NRAS</i> mutation p.Gln61His (c.183A>T), <i>TP53</i> mutation p.Arg248Trp (c.742C>T)	[38, 39]
SJCRH30	Рабдомиосаркома Rhabdomyosarcoma	Адгезивный Adherent	Фибробластоподобная Fibroblast-like	Слияние генов <i>PAX3–FOXO1</i> , <i>PAX3–FKHR</i> , мутации <i>RARA</i> p.Pro9Leu (c.26C>T), <i>TP53</i> p.Tyr205Cys (c.614A>G), <i>TP53</i> p.Arg273Cys (c.817C>T), <i>TP53</i> p.Arg280Ser (c.840A>T) <i>PAX3–FOXO1</i> , <i>PAX3–FKHR</i> gene fusion, <i>RARA</i> mutation p.Pro9Leu (c.26C>T), <i>TP53</i> mutation p.Tyr205Cys (c.614A>G), <i>TP53</i> mutation p.Arg273Cys (c.817C>T), <i>TP53</i> mutation p.Arg280Ser (c.840A>T)	[38, 39]
SW872	Липосаркома Liposarcoma	Адгезивный Adherent	Фибробластоподобная Fibroblast-like	Делеция <i>PTEN</i> , мутации <i>BRAF</i> p.Val600Glu (c.1799T>A), <i>CDKN2A</i> p.Arg80Ter (c.237_238CC>TT), (c.237_238delinsTT), (p.Pro94Leu, c.280_281CC>TT), <i>TP53</i> p.Ile251Asn (c.752T>A) <i>PTEN</i> deletion, <i>BRAF</i> mutation p.Val600Glu (c.1799T>A), <i>CDKN2A</i> mutations p.Arg80Ter (c.237_238CC>TT), (c.237_238delinsTT), (p.Pro94Leu, c.280_281CC>TT), <i>TP53</i> mutation p.Ile251Asn (c.752T>A)	[38, 39]
SK-LMS-1	Лейомиосаркома Leiomyosarcoma	Адгезивный Adherent	Фибробластоподобная Fibroblast-like	Мутации <i>TP53</i> p.Met237Lys (c.710T>A), <i>TP53</i> p.Gly245Ser (c.733G>A) <i>TP53</i> mutation p.Met237Lys (c.710T>A), <i>TP53</i> mutation p.Gly245Ser (c.733G>A)	[38, 39]

Окончание табл. 2

End of table 2

Клеточная линия Cell line	Подтип сарком Sarcoma subtype	Тип клеточной культуры Cell line type	Морфология Morphology	Генотипическая характеристика Genotype characteristics	Источник Source
GCT	Недифференцированная плеоморфная саркома (фиброзная гистиоцитома) Undifferentiated pleomorphic sarcoma (fibrous histiocytoma)	Адгезивный Adherent	Веретенообразная Spindle-like	Мутации <i>BRAF</i> p.Val600Glu (c.1799T>A), <i>CDKN2A</i> p.Leu32Arg (c.95_96TG>GT), <i>TP53</i> p.Arg248Trp (c.742C>T), <i>TP53</i> p.Gln317Ter (c.948_949delinsTT), (c.948_949CC>TT) <i>BRAF</i> mutation p.Val600Glu (c.1799T>A), <i>CDKN2A</i> mutation p.Leu32Arg (c.95_96TG>GT), <i>TP53</i> mutation p.Arg248Trp (c.742C>T), <i>TP53</i> mutation p.Gln317Ter (c.948_949delinsTT), (c.948_949CC>TT)	[38, 39]
VA-ES-BJ	Эпителиоидная саркома Epithelioid sarcoma	Адгезивный Adherent	Эпителиальная Epithelial	Мутация <i>NF2</i> p.Ser87Ter (c.260C>A) <i>NF2</i> mutation p.Ser87Ter (c.260C>A)	[38, 39]
SU-CCS-1	Светлоклеточная саркома Clear cell sarcoma	Суспензионный Suspension	Лимфобластная Lymphoblastic	Слияние генов <i>EWSR1-ATF1</i> , <i>EWS-ATF</i> <i>EWSR1-ATF1</i> , <i>EWS-ATF</i> gene fusion	[38, 39]

Таким образом, первичные опухолевые линии сохраняют основные гистологические и генетические характеристики опухолей и остаются стабильными на протяжении нескольких пассажей, что дает возможность их использования при разработке новых маркеров, мишеней и стратегий лечения. Однако, несмотря на значительный прогресс в создании клеточных линий СМТ, существующий арсенал моделей остается недостаточным для комплексного изучения всех гистологических подтипов данной группы опухолей. Устранение этого пробела представляется крайне важным с учетом фундаментальной роли клеточных культур в исследованиях онкогенеза и разработке новых терапевтических стратегий.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЕЙ В ТЕРАПИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

На данный момент терапия СМТ ранних стадий ограничивается хирургическим вмешательством в сочетании с ЛТ в предоперационном и послеоперационном периодах [40], тогда как при заболевании поздних стадий добавляется ХТ с использованием таких препаратов, как антрациклины (в основном доксорубин), оксазафосфорин (ифосфамид), таксаны (паклитаксел, доцетаксел), антагонисты пиримидинов (гемцитабин), алкалоиды барвинка (виндезин, винбластин, винорелбин, винкрестин) и др. [41, 42]. На поздних стадиях при прогрессировании заболевания на фоне цитотоксической ХТ применяется таргетная терапия с использованием ингибиторов тирозинкиназ, таких как пазопаниб, иматиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, ленватиниб и кризотиниб [43].

Выбор химиотерапевтических препаратов 1-й и последующих линий, а также схемы ЛТ при СМТ являются сложными задачами, поскольку стандартизация лечения не представляется возможной из-за различий в эффективности одного и того же метода для разных подтипов СМТ. По данным клинических исследований, подтипы СМТ по-разному реагируют на одни и те же химиотерапевтические препараты, что, вероятно, обуславливает низкие показатели хорошего ответа на терапию: лишь у 20 и 10 % пациентов с метастатическими СМТ отмечается ответ на 1-ю и 2-ю линии химиотерапии (ХТ) соответственно [42, 44, 45]. Отсутствие алгоритмов для персонализированного подбора ХТ СМТ обуславливает ее неэффективность. В связи с этим для прогнозирования химиочувствительности проведены исследования *in vitro* на первичных клеточных культурах, полученных от пациентов с плеоморфной саркомой, липосаркомой, синовиальной саркомой, лейомиосаркомой и другими СМТ, и выявлена их положительная корреляция с клиническим ответом на ХТ [46].

Лучевая терапия пациентов с СМТ способствует уменьшению размера опухоли перед операцией и часто применяется для снижения риска развития местного рецидива. Эффективность ЛТ также различается при разных подтипах СМТ и требует пристального изучения [47, 48]. Так, результаты исследований, проведенных на 14 клеточных линиях синовиальной саркомы, лейомиосаркомы, фибросаркомы и липосаркомы, показывали, что радиочувствительность зависит от подтипа саркомы. Доля выживших клеток после облучения в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр

варьирует от 27 % (SW-982) до 76 % (SK-LMS-1), при этом радиочувствительный фенотип клеток определяется только для клеточных линий синовиальных сарком, в то время как наиболее радиорезистентными оказываются линии лейомиосарком [49]. Аналогичные результаты получены в ходе исследования *in vitro*, проведенного на клеточных 3D-моделях, полученных из операционного материала пациентов с СМТ высокой степени злокачественности. Выявлено, что первичная культура плеоморфной саркомы является более восприимчивой к облучению высокими дозами (РОД — до 16 Гр), чем культура недифференцированной плеоморфной саркомы [25].

За последние два десятилетия значительные успехи в лечении СМТ достигнуты благодаря развитию таргетной терапии. Большую роль в этом сыграли исследования лекарственной чувствительности и резистентности на клеточных линиях, полученных от пациентов с СМТ [43]. В частности, обнаружено, что 14 первичных культур СМТ с различными генетическими абберациями проявляют чувствительность к дазатинибу — ингибитору тирозинкиназ *Vsrc-Abl* и *Src*-семейства [50]. Кроме того, результаты исследования *in vitro* показали, что хидамид (ингибитор HDAC I класса) подавляет пролиферацию клеточных линий фибросаркомы (HT-1080), лейомиосаркомы (SK-LMS-1) и липосаркомы (T778) [51].

Несмотря на то что СМТ считаются иммунологически неактивными опухолями, иммунотерапия является многообещающей терапевтической стратегией. Некоторые подтипы СМТ, такие как альвеолярная СМТ и ангиосаркома, демонстрируют ответ на такое лечение [44, 52]. Так, эффективность ответа на иммунотерапию у больных СМТ без учета подтипа составляет около 20 %, в то время как при ангиосаркоме и альвеолярной саркоме — 50 % [53]. Известно, что опухолеассоциированные макрофаги способны накапливаться в микроокружении солидных опухолей и способствовать ее росту и иммуносупрессии [26]. Высокие уровни опухолеассоциированных макрофагов являются плохим прогностическим фактором для многих опухолей, включая СМТ, поэтому препараты, нацеленные на эти клетки, могут использоваться в терапии сарком [54].

Таким образом, необходимость введения в клиническую практику новых терапевтических методов диктуется низкой эффективностью лечения СМТ. Клеточные культуры, особенно 3D-модели, представляют собой перспективный инструмент для определения чувствительности к ХТ, ЛТ и иммунотерапии СМТ. Исследование клеточных культур, полученных от пациентов с саркомами, может не только повысить эффективность терапии благодаря исключению малоэффективных схем лечения, но и способствовать разработке новых терапевтических стратегий, направленных на преодоление лекарственной резистентности.

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДЕЛЕЙ *IN VITRO* В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Модели *in vitro* являются одним из наиболее распространенных инструментов в экспериментальной онкологии. Тем не менее они имеют ряд ограничений, которые в первую очередь связаны с изменением клеточного фенотипа в ходе культивирования. Так, в процессе длительного ведения клеточных линий образуется устойчивый клон, который активно пролиферирует, искажая истинные свойства материнской линии, что приводит к недостоверным результатам при оценке чувствительности и резистентности к терапии [55, 56]. Кроме того, модели *in vitro* не могут полностью смоделировать терапевтический ответ. Большинство доступных клеточных линий, используемых в настоящее время, претерпели спонтанные генетические изменения в процессе культивирования, что ставит под сомнение значимость этих клеток в точном моделировании заболевания. Например, показаны существенные различия экспрессионного профиля между коммерческой линией лейомиосаркомы и первичной опухолью [57, 58].

К сожалению, разнообразие клеточных линий охватывает лишь наиболее распространенные гистологические подтипы СМТ. С учетом генетического дрейфа, связанного с многочисленными пассажами, существует острая необходимость в постоянном создании новых линий данных опухолей [59]. В то же время клоны, устойчивые к ХТ, существуют в опухоли изначально, а не формируются под воздействием химиопрепаратов, поэтому многообещающим подходом является применение персональных клеточных культур для тестирования терапии [60].

В качестве альтернативы *in vitro* существуют методы моделирования заболевания СМТ *in vivo*, включающие использование животных моделей для подбора терапии таких подтипов СМТ, как липосаркома, недифференцированная плеоморфная саркома и синовиальная саркома [61]. Однако эти модели имеют существенные недостатки, включая технологическую сложность создания, высокую стоимость проведения экспериментов и ограниченные возможности для детальной визуализации биологических процессов и получения точных количественных данных, которые более доступны в контролируемых условиях *in vitro* [62].

Несмотря на ограничения, использование клеточных культур и получение первичных линий СМТ остаются ключевыми методами исследования, поскольку дают базовое представление об ответе на классическую терапию и позволяют проводить поиск и подбор новых мишеней. Модели *in vitro* необходимы не только для подбора персонализированной терапии, но и для проведения фундаментальных исследований с целью определения причин и путей преодоления лекарственной и радиорезистентности [59]. Комбинированный подход, интегрирующий модели *in vitro* и *in vivo*, представляет

собой наиболее перспективную стратегию для разработки новых препаратов против СМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркомы мягких тканей характеризуются высокой гетерогенностью гистологических подтипов и агрессивным клиническим течением. В основе биологического разнообразия и прогрессирования СМТ лежат генетические нарушения, определение которых играет ключевую роль как при постановке клинического диагноза, так и при оптимизации стратегии лечения. В диагностическом плане оптимальным является использование таргетного NGS с помощью мультигенных панелей, обеспечивающих диагностическую точность, необходимый объем информации и финансовую целесообразность для подбора персонализированной терапии. Последнее требует валидации на релевантных клеточных моделях *in vitro*.

Клеточные линии широко используют в качестве модели *in vitro* для проведения первоначальных функциональных исследований, благодаря их доступности, пролиферативной активности и высокой вос-

производимости экспериментальных результатов. Однако, несмотря на значительный прогресс в создании клеточных линий СМТ, существующий арсенал моделей остается недостаточным для комплексного изучения всех гистологических подтипов данной группы заболеваний. Кроме того, первичные клеточные культуры не всегда можно использовать для моделирования онкологических процессов из-за ограниченного жизненного цикла *in vitro*, недостаточной генетической стабильности и отсутствия взаимодействия с микроокружением и иммунной системой.

Необходимо разработать новые модели, учитывающие максимальное разнообразие клеточных типов и комплексность строения опухоли. В этом контексте перспективными направлениями являются разработка 3D-моделей, способных максимально точно имитировать архитектуру и физиологию опухолевой ткани, и проведение исследований *in vivo*. Персонализированные решения и новые методологические подходы культивирования клеток позволят разработать принципиально новые схемы лечения СМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Marusyk A., Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochim Biophys Acta* 2010;1805(1):105–17. DOI: 10.1016/j.bbcan.2009.11.002
2. Sbaraglia M., Dei Tos A.P. The pathology of soft tissue sarcomas. *Radiol Med* 2019;124(4):266–81. DOI: 10.1007/s11547-018-0882-7
3. Gaebler M., Silvestri A., Haybaeck J. et al. Three-dimensional patient-derived *in vitro* sarcoma models: promising tools for improving clinical tumor management. *Front Oncol* 2017;11(7):203. DOI: 10.3389/fonc.2017.00203
4. Mcconnell L., Houghton O., Stewart P. et al. A novel next generation sequencing approach to improve sarcoma diagnosis. *Mod Pathol* 2020;33(7):1350–9. DOI: 10.1038/s41379-020-0488-1
5. Vibert J., Watson S. The molecular biology of soft tissue sarcomas: current knowledge and future perspectives. *Cancers (Basel)* 2022;14(10):2548. DOI: 10.3390/cancers14102548
6. Kokkali S., Boukovinas I., De Bree E. et al. The impact of expert pathology review and molecular diagnostics on the management of sarcoma patients: a prospective study of the hellenic group of sarcomas and rare cancers. *Cancers (Basel)* 2024;16(13):2314. DOI: 10.3390/cancers16132314
7. Italiano A., Di Mauro I., Rapp J. et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol* 2016;17(4):532–8. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)00583-5
8. Benini S., Gamberi G., Cocchi S. et al. The efficacy of molecular analysis in the diagnosis of bone and soft tissue sarcoma: a 15-year mono-institutional study. *Int J Mol Sci* 2022;24(1):632. DOI: 10.3390/ijms24010632
9. Watkins J.A., Trotman J., Tadross J.A. et al. Introduction and impact of routine whole genome sequencing in the diagnosis and management of sarcoma. *Br J Cancer* 2024;131(5):860–9. DOI: 10.1038/s41416-024-02721-8
10. Gounder M.M., Agaram N.P., Trabucco S.E. et al. Clinical genomic profiling in the management of patients with soft tissue and bone sarcoma. *Nat Commun* 2022;13(1):3406. DOI: 10.1038/s41467-022-30496-0
11. Bean L.J.H., Funke B., Carlston C.M. et al. Diagnostic gene sequencing panels: from design to report—a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2020;22(3):453–61. DOI: 10.1038/s41436-019-0666-z
12. Xu L., Xie X., Shi X. et al. Potential application of genomic profiling for the diagnosis and treatment of patients with sarcoma. *Oncol Lett* 2021;21(5):353. DOI: 10.3892/ol.2021.12614
13. Gusho C.A., Weiss M.C., Lee L. et al. The clinical utility of next-generation sequencing for bone and soft tissue sarcoma. *Acta Oncol (Stockholm, Sweden)* 2022;61(1):38–44. DOI: 10.1080/0284186x.2021.1992009
14. Nagahashi M., Shimada Y., Ichikawa H. et al. Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors. *Cancer Sci* 2019;110(1):6–15. DOI: 10.1111/cas.13837
15. Cao J., Chen L., Li H. et al. An accurate and comprehensive clinical sequencing assay for cancer targeted and immunotherapies. *Oncologist* 2019;24(12):e1294–302. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0236
16. Scheipl S., Brcic I., Moser T. et al. Molecular profiling of soft-tissue sarcomas with FoundationOne® Heme identifies potential targets for sarcoma therapy: a single-centre experience. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211029125. DOI: 10.1177/17588359211029125
17. FoundationOne® Heme. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/527977/>
18. Jour G., Scarborough J.D., Jones R.L. et al. Molecular profiling of soft tissue sarcomas using next-generation sequencing: a pilot study toward precision therapeutics. *Hum Pathol* 2014;45(8):1563–71. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.04.012
19. Pritchard C.C., Salipante S.J., Koehler K. et al. Validation and implementation of targeted capture and sequencing for the detection of actionable mutation, copy number variation, and gene rearrangement in clinical cancer specimens. *J Mol Diagn* 2014;16(1):56–67. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.08.004
20. Hattori E., Oyama R., Kondo T. Systematic review of the current status of human sarcoma cell lines. *Cells* 2019;8(2):157. DOI: 10.3390/cells8020157

21. Escudero J., Heredia-Soto V., Wang Y. et al. Eribulin activity in soft tissue sarcoma monolayer and three-dimensional cell line models: could the combination with other drugs improve its antitumoral effect? *Cancer Cell Int* 2021;21(1):646. DOI: 10.1186/s12935-021-02337-5
22. Fourré N., Millot J.M., Garnotel R. et al. *In situ* analysis of doxorubicin uptake and cytotoxicity in a 3D culture model of human HT-1080 fibrosarcoma cells. *Anticancer Res* 2006;26(6b):4623–6.
23. Kapalczyńska M., Kolenda T., Przybyła W. et al. 2D and 3D cell cultures — a comparison of different types of cancer cell cultures. *Arch Med Sci* 2018;14(4):910–9. DOI: 10.5114/aoms.2016.63743
24. Blanco-Fernandez B., Gaspar V.M., Engel E. et al. Proteinaceous hydrogels for bioengineering advanced 3D tumor models. *Adv Sci (Weinheim)* 2021;8(4):2003129. DOI: 10.1002/adv.202003129
25. Roohani S., Loskutov J., Heufelder J. et al. Photon and proton irradiation in patient-derived, three-dimensional soft tissue sarcoma models. *BMC cancer* 2023;23(1):577. DOI: 10.1186/s12885-023-11013-y
26. Li Y.R., Yu Y., Kramer A. et al. An *ex vivo* 3D Tumor microenvironment-mimicry culture to study TAM modulation of cancer immunotherapy. *Cells* 2022;11(9):1583. DOI: 10.3390/cells11091583
27. Danilova A., Misyurin V., Novik A. et al. Cancer/testis antigens expression during cultivation of melanoma and soft tissue sarcoma cells. *Clin Sarcoma Res* 2020;10(1):3. DOI: 10.1186/s13569-020-0125-2
28. Taborska P., Lukac P., Stakheev D. et al. Novel PD-L1- and collagen-expressing patient-derived cell line of undifferentiated pleomorphic sarcoma (JBT19) as a model for cancer immunotherapy. *Sci Rep* 2023;13(1):19079. DOI: 10.1038/s41598-023-46305-7
29. Salawu A., Fernando M., Hughes D. et al. Establishment and molecular characterisation of seven novel soft-tissue sarcoma cell lines. *Br J Cancer* 2016;115(9):1058–68. DOI: 10.1038/bjc.2016.259
30. Ariizumi T., Ogose A., Kawashima H. et al. Establishment and characterization of a novel dedifferentiated liposarcoma cell line, NDDL5-1. *Pathol Int* 2011;61(8):461–8. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02683.x
31. Muff R., Botter S.M., Husmann K. et al. Explant culture of sarcoma patients' tissue. *Lab Invest* 2016;96(7):752–62. DOI: 10.1038/labinvest.2016.49
32. Cornillie J., Wozniak A., Li H. et al. Establishment and characterization of histologically and molecularly stable soft-tissue sarcoma xenograft models for biological studies and preclinical drug testing. *Mol Cancer Ther* 2019;18(6):1168–78. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-18-1045
33. Фролова А.А., Герашенко Т.С., Патышева М.Р. и др. Подготовка клеточной суспензии из опухолевого материала для проведения секвенирования единичных клеток. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2023;175(4):523–8. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-4-523-528
Frolova A.A., Gerashchenko T.S., Patysheva M.R. et al. Preparation of a cell suspension from tumor material for single cell sequencing. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2023;175(4):523–8. (In Russ.). DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-4-523-528
34. Takai Y., Oyama R., Kito F. et al. Establishment and characterization of cell line of undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Tissue Cult Res Commun* 2017;36(5):41–8. DOI: 10.11418/jtca.36.41
35. You H.J., Lee E.-Y., Rayhan A. et al. Abstract B009: Establishing new cell lines from undifferentiated pleomorphic sarcoma for sarcoma research. *Clin Cancer Res* 2022;28(18 Supplement):B009. DOI: 10.1158/1557-3265.sarcomas22-b009
36. Lee E.Y., Kim Y.H., Rayhan M.A. et al. New established cell lines from undifferentiated pleomorphic sarcoma for in vivo study. *BMB Rep* 2023;56(4):258–64. DOI: 10.5483/BMBRep.2022-0209
37. De Vita A., Recine F., Mercatali L. et al. Primary Culture of undifferentiated pleomorphic sarcoma: molecular characterization and response to anticancer agents. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2662. DOI: 10.3390/ijms18122662
38. Soft-Tissue Sarcoma Cell Panel. ATCC. Available at: <https://www.atcc.org/products/tcp-1019>
39. Cellosaurus search result: 1895 hits for "Cancer Dependency Map project" (DepMap) (includes Cancer Cell Line Encyclopedia - CCLE). Available at: [https://www.cellosaurus.org/search?query=%22Cancer%20Dependency%20Map%20project%20\(DepMap\)%20\(includes%20Cancer%20Cell%20Line%20Encyclopedia%20-%20CCLE\)%22](https://www.cellosaurus.org/search?query=%22Cancer%20Dependency%20Map%20project%20(DepMap)%20(includes%20Cancer%20Cell%20Line%20Encyclopedia%20-%20CCLE)%22)
40. Cammelli S., Cortesi A., Buwenge M. et al. The role of radiotherapy in adult soft tissues sarcoma of the extremities. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2021;31(8):1583–96. DOI: 10.1007/s00590-021-02990-6
41. Miwa S., Wu P.-K., Tsuchiya H. Soft tissue sarcomas: treatment and management. *Cancers (Basel)* 2024;16(5):1042. DOI: 10.3390/cancers16051042
42. Tian Z., and Yao W. Chemotherapeutic drugs for soft tissue sarcomas: a review. *Front Pharmacol* 2023;14:1199292. DOI: 10.3389/fphar.2023.1199292
43. Fuchs J.W., Schulte B.C., Fuchs J.R. et al. Targeted therapies for the treatment of soft tissue sarcoma. *Front Oncol* 2023;13:1122508. DOI: 10.3389/fonc.2023.1122508
44. Banks L.B., D'angelo S.P. The role of immunotherapy in the management of soft tissue sarcomas: current landscape and future outlook. *J Nat Compr Canc Net* 2022;20(7):834–44. DOI: 10.6004/jnccn.2022.7027
45. Elkrief A., Alcindor T. Molecular targets and novel therapeutic avenues in soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol* 2020;27(Suppl 1):34. DOI: 10.3747/co.27.5631
46. Fetisov T.I., Khazanova S.A., Shtompel P.A. et al. Perspectives of cell sensitivity/resistance assay in soft tissue sarcomas chemotherapy. *Int J Mol Sci* 2023;24(15):12292. DOI: 10.3390/ijms241512292
47. Su C., Kim S.K., Wang C.X. et al. Radiotherapy combined with intralesional immunostimulatory agents for soft tissue sarcomas. *Sem Radiat Oncol* 2024;34(2):243–57. DOI: 10.1016/j.semradonc.2024.01.001
48. Roeder F. Radiation therapy in adult soft tissue sarcoma — current knowledge and future directions: a review and expert opinion. *Cancers* 2020;12(11):3242. DOI: 10.3390/cancers12113242
49. Haas R., Floot B., Scholten A. et al. Cellular radiosensitivity of soft tissue sarcoma. *Radiat Res* 2021;196(1):23–30. DOI: 10.1667/RADE-20-00226.1
50. Brodin B.A., Wennerberg K., Lidbrink E. et al. Drug sensitivity testing on patient-derived sarcoma cells predicts patient response to treatment and identifies c-Sarc inhibitors as active drugs for translocation sarcomas. *Br J Cancer* 2019;120(4):435–43. DOI: 10.1038/s41416-018-0359-4
51. Que Y., Zhang X.L., Liu Z.X. et al. Frequent amplification of HDAC genes and efficacy of HDAC inhibitor chidamide and PD-1 blockade combination in soft tissue sarcoma. *J Immunother Cancer* 2021;9(2):33637599. DOI: 10.1136/jitc-2020-001696
52. Kerrison W.G.J., Lee A.T.J., Thway K. et al. Current Status and future directions of immunotherapies in soft tissue sarcomas. *Biomedicine* 2022;10(3):573. DOI: 10.3390/biomedicine10030573
53. Iwai Y., Baldwin X.L., Feeney T. et al. Trends in the use of immunotherapy to treat soft tissue sarcoma. *Am J Surg* 2024;236:115794. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2024.115794
54. Zajac A.E., Czarnecka A.M., Rutkowski P. The Role of macrophages in sarcoma tumor microenvironment

- and treatment. *Cancers (Basel)* 2023;15(21):5294. DOI: 10.3390/cancers15215294
55. Khansai M., Phitak T., Klangjorhor J. et al. Effects of sesamin on primary human synovial fibroblasts and SW982 cell line induced by tumor necrosis factor- α as a synovitis-like model. *BMC Complement Alter Med* 2017;17(1):532. DOI: 10.1186/s12906-017-2035-2
56. Roomi M.W., Ivanov V., Kalinovsky T. et al. Inhibition of cell invasion and MMP production by a nutrient mixture in malignant liposarcoma cell line SW-872. *Med Oncol* 2007;24(4):394–401. DOI: 10.1007/s12032-007-0022-z
57. Adams C.L., Dimitrova I., Post M.D. et al. Identification of a novel diagnostic gene expression signature to discriminate uterine leiomyoma from leiomyosarcoma. *Exp Mol Pathol* 2019;110:104284. DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104284
58. Machado-Lopez A., Alonso R., Lago V. et al. Integrative genomic and transcriptomic profiling reveals a differential molecular signature in uterine leiomyoma *versus* leiomyosarcoma. *Int J Mol Sci* 2022;23(4):2190. DOI: 10.3390/ijms23042190
59. Lu X., Liu M., Yang J. et al. Panobinostat enhances NK cell cytotoxicity in soft tissue sarcoma. *Clin Exp Immunol* 2022;209(2):127–39. DOI: 10.1093/cei/uxac068
60. Avdonkina N., Danilova A., Misyurin V. et al. Biological features of tissue and bone sarcomas investigated using an *in vitro* model of clonal selection. *Pathol Res Pract* 2021;217:153214. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153214
61. Tretyakova M.S., Bokova U.A., Korobeynikova A.A. et al. Experimental models of tumor growth in soft tissue sarcomas. Вестник Российского университета дружбы народов = RUDN Journal of Medicine. 2023;27(4):459–69. DOI: 10.22363/2313-0245-2023-27-4-459-469
62. Katt M.E., Placone A.L., Wong A.D. et al. *In vitro* tumor models: advantages, disadvantages, variables, and selecting the right platform. *Front Bioeng Biotechnol* 2016;4:12. DOI: 10.3389/fbioe.2016.00012

Вклад авторов

У.А. Бокова, М.С. Третьякова: анализ данных литературы, написание текста статьи;
 П.К. Козлова: анализ данных литературы, написание статьи, редактирование;
 А.А. Коробейникова: анализ данных литературы, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;
 М.Е. Меньяло: консультирование по вопросам сарком, редактирование;
 Т.С. Герашенко: курирование проекта, написание текста статьи, редактирование;
 Е.В. Денисов: курирование проекта, редактирование.

Authors' contributions

U.A. Bokova, M.S. Tretyakova: analysis of literature data, article writing;
 P.K. Kozlova: literature data analysis, article writing, editing;
 A.A. Korobeynikova: analysis of literature data, article writing, preparation of illustrative material;
 M.E. Menyailo: sarcoma consulting, editing;
 T.S. Gerashchenko: supervising the project, article writing, editing;
 E.V. Denisov: project supervision, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

У.А. Бокова / U.A. Bokova: <https://orcid.org/0000-0003-2179-5685>
 М.С. Третьякова / M.S. Tretyakova: <https://orcid.org/0000-0002-5040-931X>
 П.К. Козлова / P.K. Kozlova: <https://orcid.org/0009-0003-4139-2338>
 А.А. Коробейникова / A.A. Korobeynikova: <https://orcid.org/0000-0002-2633-9884>
 М.Е. Меньяло / M.E. Menyailo: <https://orcid.org/0000-0003-4630-4934>
 Т.С. Герашенко / T.S. Gerashchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7283-0092>
 Е.В. Денисов / E.V. Denisov: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9755>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 075-00490-25-04 (регистрационный номер темы 125042105351-3).

Funding. The work was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-00490-25-04 (registration number of the topic 125042105351-3).

Статья поступила: 05.06.2025. **Принята к публикации:** 07.08.2025. **Опубликована онлайн:** 06.10.2025.

Article submitted: 05.06.2025. **Accepted for publication:** 07.08.2025. **Published online:** 06.10.2025.