



kinderkrebsinfo.de

www.kinderkrebsinfo.de

Саркомы мягких тканей и редкие мягкотканые опухоли (основная информация)

Авторское право © 2023 www.kinderkrebsinfo.de

Автор: Мария Яллурос, Штефани Кубе (канд. мед. наук)

Проверка и разрешение к печати: Ева Кошельняк (проф., канд. мед. наук)

Последняя редакция: 19.10.2023

Перевод: Натали Карина-Вельке (канд. фил. наук)

Русский редактор: Натали Карина-Вельке (канд. филол. наук)

университетская клиника





Оглавление

1. Что такое саркомы мягких тканей и редкие опухоли мягких тканей?	4
2. Как часто у детей встречаются саркомы мягких тканей?	5
3. Какие бывают виды опухолей?	5
3.1. Рабдомиосаркома (РМС)	6
3.2. Нерабдомиосаркомо-подобные саркомы мягких тканей (NRSTS)	7
3.3. Редкие опухоли мягких тканей (англ.: rare tumours)	7
4. Где может вырасти опухоль?	8
5. Почему дети заболевают саркомами мягких тканей?	8
6. Какие бывают симптомы болезни?	9
7. Как ставят диагноз?	10
7.1. Какая необходима диагностическая визуализация, чтобы подтвердить опухоль?	11
7.2. Анализ образцов тканей (биопсия)	11
7.3. Диагностика по поиску метастазов и определения стадии болезни	12
7.4. Какие анализы и исследования делают до начала лечения?	12
8. Как составляют план лечения?	13
9. Как лечат опухоли мягких тканей?	14
9.1. Какие виды лечения применяются	14
9.1.1. Химиотерапия	14
9.1.2. Локальное лечение	15
9.1.2.1. Операция	15
9.1.2.2. Лучевая терапия	16
9.1.3. Новые подходы в лечении – терапия "новыми противоопухолевыми агентами" („New agent“)	17
9.2. Лечение детей с рабдомиосаркомой (РМС)	17
9.3. Лечение детей с нерабдомиосаркомо-подобными саркомами мягких тканей (NRSTS)	18
9.4. Лечение детей с редкими опухолями мягких тканей (rare tumours)	18
9.5. Лечение детей с РМС с метастазами или с рецидивом болезни	19
10. По каким протоколам и лечебным регистрам лечат детей?	19
11. Какие шансы вылечиться от опухоли?	20
Список литературы	22
Глоссарий	24

Саркомы мягких тканей и редкие мягкотканые опухоли (краткая информация)

1. Что такое саркомы мягких тканей и редкие опухоли мягких тканей?

Медицинский термин "опухоли мягких тканей" обозначает большую группу самых разных злокачественных опухолей. Все эти болезни объединяет то, что злокачественное изменение (мутация) начинается в клетках-родоначальниках мягких тканей [*мягкие ткани*].

К мягким тканям относятся самые разные типы тканей: жировая ткань, соединительная, ткани мышц, а также кровеносные сосуды и ткани периферических нервов [*периферическая нервная система*]. Поэтому существует очень много разных видов рака мягких тканей. Они отличаются не только по своему строению ткани (специалисты используют в этом случае термин *гистологический* анализ) и типу клеток [*клетка*], из которых они выросли. Разные виды опухолей также появляются с разной частотой, и иногда показывают различные варианты в их биологическом развитии. То есть разные типы опухолей ведут себя неодинаково. Они по-разному вырастают и распространяются по организму с разной скоростью (дают метастазы). Или по-разному реагируют на лечение, например, на химиотерапию [*химиотерапия*].

Опухоли мягких тканей могут быть доброкачественными, злокачественными, или вообще средней степени злокачественности (промежуточная степень злокачественности). Обычно рак мягких тканей называют "саркомами мягких тканей". Медицинский термин "опухоль мягких тканей" является нейтральным и может охватывать разные виды опухолей. В понятие "опухоли мягких тканей" и "саркомы мягких тканей" входит не менее 150 различных гистологических типов опухолей.

Самые распространённые саркомы мягких тканей имеют очень высокую степень злокачественности. Они растут и распространяются по всему организму очень быстро. Если их не лечить, они могут в считанные недели или месяцы привести к смерти. В отличие от них большинство редких видов опухолей мягких тканей имеют среднюю (промежуточную) степень злокачественности или в некоторых случаях являются доброкачественными. При этом у этих опухолей специалисты наблюдают очень много разных вариантов их роста. Они могут самопроизвольно исчезать. А могут и очень агрессивно расти внутри определённой анатомической структуры (в этом случае специалисты используют термин "локально").



2. Как часто у детей встречаются саркомы мягких тканей?

В детской онкологии из всех видов рака опухоли мягких тканей составляют чуть менее 6 %. В группе болезней „сблидные опухоли“ у детей и подростков [солидная опухоль] они являются одними из самых распространённых (после опухолей ЦНС, центральной нервной системы). В Германии по данным Немецкого детского канцер-регистра (Deutsches Kinderkrebsregister, работает в г. Майнц) диагноз "опухоль мягких тканей" ежегодно ставят примерно 10 из каждого 1.000.000 детей и подростков в возрасте до 18 лет. То есть это приблизительно 125 новых заболевших каждый год. При этом у более половины заболевших детей находят рабдомиосаркому [рабдомиосаркома]. Это самый распространённый вид сарком мягких тканей у детей и подростков.

Опухоли мягких тканей чаще всего появляются у детей в возрасте до пяти-шести лет. По статистике средний возраст больных – 8,5 лет. Маль-чики болеют немного чаще, чем девочки (соотношение между полами 1,3:1). Но нужно сказать, что и возраст заболевших, и соотношение по-лов очень отличаются в зависимости от конкретного вида опухоли мягких тканей.

Самыми распространёнными саркомами мягких тканей – то есть злокачественными опухолями мягких тканей - у детей и подростков в возрасте до 18 лет являются:

- рабдомиосаркома (сокращённо РМС): 61 %
- опухоли, родственные саркоме Юинга - внекостная саркома Юинга (также её называют экстраоссальная саркома Юинга): 16 %
- синовиальная саркома: 8 %
- фибросаркомы: около 3 %
- лейомиосаркомы Leiomyosarkome: около 2 %
- недифференцированные саркомы: 2 %

Все остальные виды сарком мягких тканей появляются у детей и подростков крайне редко.

3. Какие бывают виды опухолей?

В целом специалисты насчитывают огромное количество разных опухолей мягких тканей. В их числе среди саркомы мягких тканей объединяют более 20 разных видов опухолей.

По современной клинической классификации опухоли мягких тканей делятся на три основные группы:

- рабдомиосаркомы (сокр.: РМС)

- нерабдомиосаркомо-подобные саркомы мягких тканей (у специалистов принято их англ. сокращение NRSTS)
- редкие опухоли мягких тканей (специалисты могут использовать термин на англ. rare tumours)

Необходимое замечание: исследовательская кооперированная группа по изучению сарком мягких тканей CWS в Обществе детской онкологии и гематологии (GPOH) выделяет в своих клинических рекомендациях (по состоянию на 2014 г.) ещё одну группу. В основе этой группы были заложены клинические особенности проявления и особенности лечения некоторых типов опухолей. Это так называемые "рабдомиосаркомо-подобные саркомы мягких тканей" (специалисты также используют англ. термин RMS-like). Опухоли из этой группы (синовиальные саркомы и недифференцированные саркомы) в настоящее время считаются во всей Европе, а также в исследовательской группе CWS нерабдомиосаркомо-подобными саркомами мягких тканей (NRSTS).

Внекостные саркомы Юинга, которые ранее также входили в группу "RMS-like", т.е. "рабдомиосаркомо-подобные", в настоящее время по классификации ВОЗ относятся к основной группе сарком Юинга. Их лечат по терапевтическим рекомендациям из исследовательских протоколов сарком Юинга. Классификация опухолей и сарком мягких тканей находится в стадии изменений. Так как появляются многие новые генетические маркеры. И теперь термин "RMS-like", т.е. "рабдомиосаркомо-подобные", уходит из клинических рекомендаций исследовательской группы CWS.

Ниже мы даём дополнительную информацию по трём группам опухолей мягких тканей.

3.1. Рабдомиосаркома (РМС)

Сравнительно часто встречающиеся рабдомиосаркомы [*рабдомиосаркома*] (РМС) специалисты уже давно делят на две основные группы в зависимости от их гистологических особенностей. То есть в зависимости от того, как ткань опухоли выглядит под *микроскопом*. Это "эмбриональные рабдомиосаркомы" (эРМС) и "альвеолярные рабдомиосаркомы" (аРМС). Эти два типа РМС чаще всего также отличаются по другим особенностям роста в организме. Специалисты отмечают разницу в местах в организме, где они вырастают, как они расходятся по организму, как дают метастазы. Возраст заболевших и шансы вылечиться тоже отличаются. Эмбриональный РМС находят в основном у детей младше 10 лет и (обычно) имеет более благоприятный прогноз, чем альвеолярный РМС, который чаще встречается у детей от 10 лет и старше.

Сегодня мы знаем, что молекулярно-генетические [*молекулярно-генетический*] особенности раковых клеток влияют как раз на то, как будет протекать болезнь. Известны генетические изменения, так называемые слияния генов, или химерные гены. Если их находят у ребёнка, то прогноз считается менее благоприятным. Например, таким типичным слиянием (химерным геном) является так называемый ген PAX-FOXO (то есть ген PAX соединился с геном FOXO в один). Это соединение из двух генов находят у большинства заболевших альвеолярной РМС (а не в эмбриональной РМС). Такие альвеолярные РМС специалисты также называют

"позитивными к слиянию РМС". РМС без этого специфического слияния генов PAX-FOXP1 специалисты называют "негативными к слиянию РМС". В настоящее время также нашли другие генные отклонения, которые у ребёнка с "отрицательной к слиянию РМС" или с эРМС могут повлиять на высокую степень злокачественности опухоли.

Полезно знать: сегодня специалисты оценивают рабдомиосаркомы уже не по результатам гистологического анализа, а по тому, есть или нет у опухоли определённые генетические особенности. Поэтому генетическая диагностика опухоли очень важна для оценки перспектив на выздоровление и на выбор оптимального лечения.

3.2. Нерабдомиосаркомо-подобные саркомы мягких тканей (NRSTS)

Нерабдомиосаркомо-подобные саркомы мягких тканей (у специалистов принято их сокращение на англ. NRSTS - „non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma“) - это очень многообразная и смешанная группа сарком мягких тканей. Они отличаются друг от друга по многим параметрам, включая такие особенности, как эти опухоли растут и распространяются по организму, насколько они чувствительны к химиотерапии, и какова вероятность вылечиться от болезни.

К нерабдомиосаркомо-подобным саркомам мягких тканей относятся, например, такие виды опухолей, как альвеолярная саркома мягких тканей, эпителиоидная саркома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов, фибросаркома и лейомиосаркома. Эти опухоли могут также встречаться и во взрослом возрасте. Поэтому специалисты их также называют "adult type NRSTS", то есть "NRSTS опухоли взрослого типа". К этой группе NRSTS относятся также такие опухоли, как синовиальные саркомы и недифференцированные саркомы. Исследовательская группа CWS называла их "рабдомиосаркомо-подобными", так как у них чувствительность к химиотерапии сравнительно похожа на чувствительность рабдомиосарком. Поэтому их лечение было схожим. (см. раздел "Какие бывают виды опухолей").

3.3. Редкие опухоли мягких тканей (англ.: rare tumours)

В группу "редкие опухоли мягких тканей" входят опухоли, которые могут быть и злокачественными, и со средней (промежуточной) степенью злокачественности, и доброкачественными. Специалисты объединили их в одну группу только потому, что они встречаются крайне редко. Хотя при этом они отличаются между собой и по особенностям роста и распространения по организму, и по степени злокачественности. К редким опухолям мягких тканей относятся, например, миофиброматоз, фиброматоз десмоидного типа, воспалительная миофибробластическая опухоль и гастроинтестинальная стромальная опухоль. В зависимости от конкретного типа опухоли специалисты предлагают особые схемы лечения.

4. Где может вырасти опухоль?

Опухоли мягких тканей в принципе могут вырасти в любом месте организма. Так как *мягкие ткани* находятся у нас повсюду. Часто опухоли начинают расти вдоль конкретной анатомической структуры, например, по ходу мышечных оболочек, связок или кровеносных сосудов. В это время опухолевые клетки [*клетка*] могут отделяться от начальной опухоли [*первичная опухоль*]. Особенно это касается злокачественных опухолей и опухолей со средней степенью злокачественности, когда раковые клетки по кровеносным сосудам или по лимфатическим сосудам попадают в другие части тела. Там, куда они попали, клетки оседают и начинают расти. Появляются дочерние опухоли [*метастазы*]. Если у ребёнка саркома мягких тканей, то такая опухоль, как правило, даёт метастазы в лёгкие, в соседние лимфатические узлы и в костную систему (скелет). Но метастазы могут появиться и в любом другом органе.

Место, где появилась опухоль мягких тканей, и как именно опухоль будет расти, напрямую зависят от конкретного вида опухоли.

Например, *рабдомиосаркома* может появиться почти в каждом органе. Но особенно часто они вырастают в области головы и шеи, в мочевыводящих и в половых органах, или же в конечностях. При этом "позитивные к слиянию" альвеолярные рабдомиосаркомы (аРМС) ведут себя более агрессивно, чем эмбриональные рабдомиосаркомы (эРМС). То есть они часто растут быстрее и могут быстрее разойтись по организму по кровеносным и/или лимфатическим путям. Вероятность рецидива болезни также выше у позитивных к слиянию аРМС, чем у эРМС.

Экстраоссальные (т.е. такие, которые выросли за пределами костей) опухоли из группы Юинга появляются в основном в конечностях и в туловище. Синовиальные саркомы обычно вырастают в конечностях вблизи суставов, а также в области головы и шеи. Все эти виды опухолей имеют склонность быстро давать метастазы. К моменту постановки диагноза у около 20% детей и подростков с саркомой мягких тканей уже есть отдалённые метастазы.

5. Почему дети заболевают саркомами мягких тканей?

Никто точно не знает, почему дети заболевают опухолями мягких тканей. Специалисты предполагают, что болезнь начинается в клетках-родоначальниках нашей соединительной ткани (мягкие ткани). В медицинской терминологии они называются „мезенхимальные *стволовые клетки*“. Предполагают, что генетические и/или *хромосомные* изменения в этих клетках становятся причиной мутации (аномальное развитие).

В мутировавших клетках учёные уже нашли разные генетические и хромосомные повреждения. Но эти отклонения очень разнообразны. Они меняются в зависимости от конкретного вида опухоли и не встречаются во всех опухолях. Специалисты предполагают, что опухоли мягких тканей появляются из-за сразу нескольких изменений в ДНК.



Современные научные данные говорят о том, что наследственность в прямом смысле этого слова у большинства заболевших практически отсутствует.

Хотя в некоторых семьях можно наблюдать, например, рабдомиосаркому в нескольких поколениях. В тех семьях, где чаще встречаются раковые опухоли [*карцинома*], у детей также более подвержены риску заболеть рабдомиосаркомой. Это говорит о том, что в таких случаях существует генетическая предрасположенность к появлению этой болезни. Специалисты в этом случае используют термин *наследственные опухолевые синдромы*. Здесь речь идёт о некоторых сложных комплексных заболеваниях, которые связаны с разными нарушениями в развитии ребёнка. И одновременно эти болезни являются как бы "спусковыми механизмами" для появления разных опухолей. К наследственным опухолевым синдромам, которые могут иметь отношение к появлению опухолей мягких тканей, относятся, например, *нейрофиброматозы*, *синдром Беквита-Видемана*, *синдром Ли-Фраумени*, *синдром Горлина-Гольтца* и *синдром Вернера*.

Также некоторые сигналы позволяют считать, что внешние воздействия могут провоцировать появление опухоли мягких тканей. К таким воздействиям относятся *лучевая нагрузка* на ещё не родившегося ребёнка (например, *рентген* или *лучевая терапия*, которую получала мама ребёнка), злоупотребление алкоголем или наркотиками родителями до или во время беременности, или сам ребёнок ранее получал облучение. Кроме того, известна связь с некоторыми вирусами. Например, у детей с положительным ВИЧ, то есть их иммунитет ослаблен, или у детей с вирусом Эпштейна-Барра [*вирус Эпштейна Барр*] повышен риск заболеть лейомиосаркомой.

Однако у большинства детей так и не удаётся найти факторы риска, которые спровоцировали появление болезни.

6. Какие бывают симптомы болезни?

Если у ребёнка опухоль мягких тканей, то симптомы болезни напрямую зависят от того, где именно выросла опухоль и насколько раковые клетки успели разойтись по организму. По этой причине симптомы могут быть самыми разными. Мы приведём здесь для ознакомления несколько часто встречающихся симптомов:

- **Опухоли мягких тканей, которые выросли близко к кожным покровам (т.е. близко к поверхности нашего организма)**, дают такие симптомы, когда у ребёнка медленно появляется отёк/припухлость и/или болезненные ощущения. Часто оба этих симптома связывают с каким-то случайным повреждением, например, с травмой во время спортивных тренировок. Кроме того, тот орган, в котором выросла опухоль, может потерять свою способность к полной работе. Например, опухоль в области рук и ног приводит к ограничению подвижности.
- **Опухоли мягких тканей, которые выросли в области глазницы**, вначале дают выпячивание глазного яблока (*экзофтальм*) и припухлость/отёк на веках. При этом боли не беспокоят. Боль появляется позже, когда внутреннее сдавливание становится больше. Также может появиться нарушение зрения.

- **Опухоли мягких тканей, которые выросли в области носа**, ещё задолго до постановки правильного диагноза часто дают заложенность носа или насморк.
- **Если болезнь также затронула основание черепа**, то могут появиться нарушения в работе черепно-мозговых нервов. В результате у ребёнка может быть двоение в глазах или паралич лицевых нервов.
- **Опухоли в мочевых и в половых органах** можно заметить по общему недомоганию, появляются запоры и/или нарушения при мочеиспускании, вагинальное кровотечение, кровь в моче [моча] и боли. Но это происходит только тогда, когда опухоль уже очень большая.

Опухоли мягких тканей в других местах организма обычно можно заметить только тогда, когда опухолевая масса становится видна, или её прощупал (пропальпировал) специалист. Например, во время медосмотра у педиатра. Или во время диагностической визуализации [диагностическая визуализация], такой как УЗИ, [ультразвуковое] исследование. Эти опухоли долго не вызывают никакого дискомфорта, и заболевшие чувствуют себя хорошо.

Дети и подростки, у которых появляются описанные здесь *симптомы*, необязательно заболели опухолью мягких тканей или какой-то другой злокачественной опухолью. Тем не менее мы рекомендуем как можно скорее обратиться к опытному педиатру, чтобы выяснить их точную причину.

Полезно знать: если детский врач подозревает опухоль мягких тканей, то он должен направить ребёнка в больницу, которая специализируется на лечении рака у детей и подростков (клиника детской онкологии и гематологии). Начальная диагностика (диагностическая визуализация или *биопсия*), которую делают не в таком специализированном медицинском центре, зачастую бывает сделана не в полном объёме и это может отрицательно повлиять на лечение. И тем самым негативно сказаться на прогнозе болезни (т.е. на шансах на выздоровление).

7. Как ставят диагноз?

Если у ребёнка подозревают опухоль мягких тканей, то полное обследование проводят специалисты разного профиля. Во-первых, они должны подтвердить диагноз, действительно ли у ребёнка эта опухоль. Во-вторых, если диагноз подтверждается, они должны сказать, какой конкретный тип опухоли у ребёнка и насколько болезнь успела распространиться по организму. Такой алгоритм работы является обязательным, чтобы наиболее эффективно пролечить ребёнка и оценить *прогноз* болезни. Вся схема работы специалистов расписана в европейских клинических рекомендациях, а также в протоколах исследовательской кооперированной группы по изучению сарком мягких тканей CWS („Cooperativen Weichteilsarkom Studiengruppe“) в немецком Обществе детской онкологии и гематологии (GPOH) и ассоциации европейских исследовательских групп по изучению саркомы мягких тканей у детей EpSSG („European pediatric Soft tissue Sarcoma Study Group“).

7.1. Какая необходима диагностическая визуализация, чтобы подтвердить опухоль?

После полного сбора информации по истории болезни (анамнез) и наружного осмотра для того, чтобы поставить точный диагноз опухоли мягких тканей, сначала делают снимки (*диагностическая визуализация*). Предпочтительнее делать МРТ (*магнитно-резонансная томография*) с введением контрастного вещества [*контрастное вещество*], или без него. С помощью такой стандартной диагностики можно точно увидеть, есть ли опухоль, где именно она выросла, какой у неё размер и объём, какие у неё границы с соседними анатомическими структурами (например, внутренние органы, кровеносные сосуды, нервы), а также появились ли из-за опухоли изменения в скелетной системе.

7.2. Анализ образцов тканей (биопсия)

Чтобы окончательно подтвердить диагноз, специалисты в любом случае берут для анализа образец ткани, даже если опухоль предположительно доброкачественная (например, липома или *гемангиома*). Пробу ткани (*биопсия*) берут те врачи, которые одновременно занимаются хирургическим лечением сарком.

После этого взятые образцы тканей уходят *гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-генетический* анализ. Особенно большое внимание сейчас уделяют молекулярно-генетическому анализу. С помощью этого исследования можно с высокой точностью сказать, действительно ли это опухоль мягких тканей. И если да, то какой конкретно вид опухоли. В будущем это позволит очень точно описывать особенности опухолей мягких тканей. То есть появится возможность подбирать индивидуализированное лечение, которое индивидуально подобрали для конкретного заболевшего ребёнка. Именно поэтому научные исследования опухолевых тканей имеют огромное значение.

Поскольку эти опухоли являются довольно редкими, то особенно важно, чтобы взятые образцы тканей исследовали не только *патоморфологи* лечащей больницы, но и специалисты в референтном центре по детской патоморфологии – например, эксперты-патоморфологи в центре Кооперативной группы по изучению сарком мягких тканей CWS в городе Бонн при *ГРОН* (Общество Детских Онкологов и Гематологов). Этот специализированный центр получает образцы проб тканей со всей Германии. И поэтому имеет богатый экспертный опыт в диагностике. Кроме того, диагноз уточняют с помощью молекулярно-генетического анализа. Его результаты могут давать очень важную информацию для дальнейшего лечения. Но во многих случаях для более глубокого понимания природы раковых опухолей ещё необходимы научные исследования пока неизвестных нам причин. Тем самым диагноз получает дополнительное подтверждение, а опухоль можно охарактеризовать более полно, и эта информация является очень важной для лечения.

Необходимое замечание: для молекулярно-генетической диагностики обязательно необходим материал из свежзамороженной опухоли. Именно поэтому очень важно, чтобы биопсию делали в специализированном центре по детской онкологии, который располагает и необходимыми для этой цели специальными знаниями, и оборудованием

для предварительной заморозки образцов опухоли. Остатки биоптата сохраняются в специальном банке опухолевых тканей. Их могут использовать для научных целей, чтобы добиться новых результатов в лечении этих опухолей. Подробнее о банке опухолевых тканей можно прочитать в нашей дополнительной информации о лечебных регистрах и исследовательских протоколах научно-исследовательского центра CWS (по изучению опухолей мягких тканей).

7.3. Диагностика по поиску метастазов и определения стадии болезни

Когда диагноз "саркома мягких тканей" или "злокачественная опухоль мягких тканей средней степени злокачественности" подтверждён, специалисты начинают дополнительную диагностику, которая должна дать информацию, на какой стадии распространения по организму находится болезнь. На этом этапе также является основным методом. Так как саркомы мягких тканей обычно дают метастазы в лёгкие, то *рентген* и *компьютерная томография* (КТ) лёгких являются обязательными. Чтобы найти возможные метастазы в брюшной полости и в тазу, а также в черепе делают снимки МРТ (магнитно-резонансная томография).

У всех детей с саркомами высокой степени злокачественности (это саркомы на стадии G 3) проверяют, ушла ли болезнь в *костный мозг*. Поэтому всем им делается *пункция костного мозга*. В каждом конкретном случае, чтобы более точно определить, есть метастазы, или нет, специалисты могут дополнительно делать такие виды диагностики как *УЗИ* (ультразвуковое исследование), *люмбальная пункция* (то есть ищут раковые клетки в ликворе, если опухоль растёт у основания черепа или вдоль позвоночника), снимки МРТ всего организма и/или снимки ПЭТ (*позитронно-эмиссионная томография*).

Снимки ПЭТ с введением флюоридеокси-глюкозы (сокращённо - ФДГ), то есть ФДГ-ПЭТ специалисты могут комбинировать со снимками МРТ (ПЭТ-МРТ) или со снимками КТ (ПЭТ-КТ). В последнее время их всё чаще делают детям и подросткам, если у ребёнка подозревают метастазы. Преимущество таких снимков заключается в том, что на них видно не только метастазы в костях, но и метастазы в мягких тканях. Однако пока диагностика ПЭТ есть не во всех клиниках и специалисты ещё проверяют её эффективность для лечения сарком мягких тканей.

7.4. Какие анализы и исследования делают до начала лечения?

До начала лечения специалисты делают другие дополнительные анализы и исследования, чтобы проверить, как у детей работают разные органы. В частности проверяют, как работает сердце (*электрокардиограмма* - ЭКГ и *эхокардиограмма* - ЭхоКГ), как работает мозг (*электроэнцефалограмма*), как работают органы слуха (*аудиометрия*), почки, а также делают разные анализы крови. Если во время лечения происходят какие-то изменения, то

с помощью этих исходных данных специалисты могут лучше оценить ситуацию и сделать необходимые корректировки.

8. Как составляют план лечения?

После окончательного диагноза и оценки распространённости болезни по организму специалисты составляют план лечения. Чтобы лечение было максимально индивидуальным и учитывало особенности ситуации у конкретного пациента (так называемое риск-адаптированное лечение), и оценить возможные риски рецидива болезни (риск-адаптированная терапия), команда лечащих врачей учитывает некоторые факторы. Эти факторы (обстоятельства) влияют на ↑ болезни у конкретного ребёнка (в медицине они называются ↑ или факторы риска).

Важные прогностические факторы ↑ у детей с опухолью мягких тканей – это конкретный тип опухоли, где именно она выросла, какой у неё размер и насколько она уже успела распространиться по организму. Ответы на эти вопросы даёт та диагностика, о которой мы рассказали выше. Кроме того, важным моментом является возраст ребёнка.

- От того, какой конкретный тип опухоли нашли у ребёнка (то есть её гистологические [гистологический] особенности и генетические характеристики), зависит, как быстро опухоль растёт и как она отвечает на химиотерапию [химиотерапия] или на другое системное лечение (например, лечение "новыми препаратами"). Например, есть саркомы мягких тканей, чувствительные к химиотерапии и нечувствительные к химиотерапии. Также тип опухоли говорит о том, насколько высокой является опасность появления метастазов [метастазы] и насколько вероятен рецидив болезни. Поэтому специалисты делят саркомы/опухоли мягких тканей на опухоли с благоприятной гистологией и генетикой [генетика], и на опухоли с неблагоприятной гистологией и генетикой (см. также раздел «Какие бывают виды опухолей?»).
- От места, где выросла опухоль, её размера и степени расхождения по организму (здесь также учитываются вероятное попадание раковых клеток в лимфатические узлы и метастазы) зависит, какие возможны варианты удаления опухоли хирургическим путём и использования лучевой терапии (облучение).
- Возраст учитывают, когда надо принимать решение о необходимости химиотерапии и/или лучевой терапии. Например, обычно более юные пациенты переносят химиотерапию намного лучше, чем более взрослые. Лучевую терапию детям младше трёх лет (особенно младше одного года) делают редко. Но в единичных особых случаях и её могут назначить.

Все эти факторы учитываются при составлении плана лечения, чтобы в каждом конкретном случае получить максимально эффективный результат лечения с минимально вероятными побочными осложнениями и отдалёнными последствиями.

Пациентов с рабдомиосаркомой на этапе составления плана лечения делят на группы риска - группа низкого риска, стандартного риска и высокого риска – в зависимости от того, считается прогноз благоприятным или менее благоприятным. Каждая группа лечится

по своему плану. Группы риска с их планами терапии определяют в Германии и в других европейских странах на основе клинических рекомендаций ассоциации европейских исследовательских групп по изучению саркомы мягких тканей у детей EpSSG („European pediatric Soft tissue Sarcoma Study Group“) и исследовательской кооперированной группы по изучению сарком мягких тканей CWS.

9. Как лечат опухоли мягких тканей?

Детей с опухолью мягких тканей должны лечить врачи из детских онкологических больниц. В этих клиниках работают высококвалифицированные врачи и медперсонал со специализацией по детской онкологии, которые владеют современными программами терапии. Также в таких больницах врачи разного профиля входят в разные рабочие группы. Все врачи постоянно находятся в тесном контакте, они вместе обсуждают и ведут своих пациентов и составляют планы лечения. Все программы терапии регулярно совершенствуются.

Цель лечения – добиться долгосрочного результата по излечению от болезни и одновременно максимально (насколько возможно) снизить риски возможных побочных осложнений во время лечения и отдалённых последствий после его завершения.

9.1. Какие виды лечения применяются

Для детей и подростков с опухолью мягких тканей вариантами лечения являются операция, лучевая терапия, системная терапия (например, химиотерапия или так называемое лечение «новыми препаратами»), или комбинация этих видов лечения.

Какое именно лечение является оптимальным в каждом конкретном случае (то есть какие именно методы лечения будут использоваться и в какой последовательности), зависит, в первую очередь, от гистологического и молекулярно-генетического типа опухоли, где опухоль выросла и от возраста ребёнка. Кроме того, специалисты учитывают степень распространения опухоли по организму, её *операбельность* и чувствительность к химиотерапии (см. раздел «Как составляют план лечения?»). Так как само лечение рака мягких тканей может давать побочные осложнения, то дети во время лечения получают дополнительную поддержку, дополнительные медицинские меры, которые называются *сопроводительной терапией*. Сопроводительная терапия помогает предотвратить осложнения, либо пролечить их, если они появились. Здесь можно получить более подробную информацию о *сопроводительной терапии*, а также ознакомиться с другими методами лечения.

9.1.1. Химиотерапия

Такой вид лечения как *химиотерапия* борется с раковыми клетками во всём организме (т.е. системно [*системный*]). Поэтому её называют системной терапией или системным лечением. В химиотерапии используются препараты (т.н. цитостатики), которые блокируют рост клеток и таким образом они помогают уничтожить клетки опухоли и любые *метастазы*, которые могут находиться в организме. Чтобы по возможности убить все злокачественные клетки (включая те, которые не видит такая диагностическая визуализация, как *магнитно-*

резонансная томография, МРТ), дети получают курсы так называемой полихимиотерапии. Это значит, что в лечении используют комбинации из нескольких препаратов, которые подавляют рост клеток и таким образом не дают опухоли расти дальше. Эти *цитостатики* доказали свою наибольшую эффективность в борьбе с раком мягких тканей.

Обычно в лечении рабдомиосаркомы используют такие цитостатики, как, например, актиномицин Д (также называют дактиномицин), винкристин, циклофосфамид, ифосфамид и доксорубин (= адриамицин). Если нет достаточного ответа на лечение, или с пациентами группы высокого риска, могут использоваться другие препараты. Комбинации препаратов, их дозировка и время лечения достаточно сильно варьируются – в зависимости от вида лечения или от группы риска. Дети получают цитостатики за несколько курсов. Между курсами химиотерапии делают перерывы в лечении. Они помогают восстановиться организму ребёнка.

9.1.2. Локальное лечение

Чтобы держать рост опухоли под контролем, специалисты кроме химиотерапии также выполняют хирургическое вмешательство (*операция*) и иногда лучевую терапию (*облучение*). Операцию по удалению опухоли (резекция) могут делать как до курсов химиотерапии, так и после них. В тех случаях, когда нужна лучевая терапия, её могут делать как до операции, так и после неё (в медицине это называется предоперационное облучение, либо послеоперационное облучение). Если больница зарегистрировала пациента в лечебном регистре CWS, то экспертный исследовательский центр CWS и профильные эксперты, которые специализируются по лечению CWS, готовы проконсультировать лечащих врачей, когда они в каком-то индивидуальном случае принимают решение, в каком порядке лучше выстраивать лечение. Для некоторых групп пациентов с рабдомиосаркомой новый исследовательский протокол (FaR-RMS) изучает оптимальную последовательность этапов в лечении.

9.1.2.1. Операция

Цель операции – полностью удалить опухоль. Именно поэтому этот этап в лечении планируется на более поздний срок. То есть после того, когда специалистам с помощью курсов химиотерапии удалось уменьшить размер опухоли (в этом случае врачи говорят о «поздней резекции»). Особенность таких опухолей, как саркомы мягких тканей, состоит в том, что они очень чувствительны к химиотерапии. Это позволяет врачам ожидать сначала уменьшение их объёма. К таким опухолям относятся рабдомиосаркомы и несколько других опухолей, которые ведут себя так же, как РМС (поэтому ранее специалисты называли их ещё «РМС-подобные саркомы мягких тканей»).

Операцию в самом начале лечения (врачи в этом случае говорят о первичном удалении опухоли) обычно делают только тогда, если по снимкам специалисты видят, что они могут полностью удалить опухоль (т.е. радикально) без калечащих увечий и травм для пациента. Это возможно только тогда, если опухоль очень маленькая и выросла в месте, удачном для проведения операции. Для тех детей с типом опухоли, который менее

чувствителен к химиотерапии, также предпочтительнее делать операцию на первом этапе, если специалисты видят возможности для её выполнения.

В лечащей клинике специалисты всех профильных направлений (детские онкологи [*детский онколог*], хирурги, лучевые терапевты, *рентгенологи*) вместе подробно обсуждают все аспекты операции и вместе тщательно её подготавливают. Это так называемое «мультидисциплинарное экспертное обсуждение» является абсолютно обязательным и может проводиться несколько раз. Так как опухоли мягких тканей встречаются крайне редко, то желательно, чтобы операцию делали в центре, у которого есть многолетний опыт в хирургическом лечении саркомы.

9.1.2.2. Лучевая терапия

На этапе облучения (*лучевая терапия*) используется мощное воздействие высокоэнергетических лучей, которые снаружи через кожу направляются на участок с опухолью. Эти лучи повреждают ДНК раковых клеток и в результате приводят к их гибели.

У детей и подростков с опухолями мягких тканей лучевая терапия является эффективным методом лечения, чтобы удалить возможные части опухоли, оставшиеся после операции. В основном этот вид лечения применяют тогда, когда опухоль невозможно удалить хирургически. Например, если у ребёнка рабдомиосаркома выросла в области головы и шеи. Также облучение обязательно получают все дети, у которых опухоль выросла в таком месте, которое имеет очень высокие риски распространения по организму раковых клеток. Это, например, могут быть опухоли вблизи мозговых оболочек [*мозговые оболочки*] или в области глазницы. Детям с рабдомиосаркомой (РМС) или с нерабдомиосаркомо-подобной саркомой мягких тканей (на англ. принято сокращение NRSTS), у которых во время первичной операции опухоль была удалена полностью и после исследования под микроскопом специалисты не видят на краях резекции раковых клеток, обычно дополнительное облучение не делают.

Какую дозу облучения будет получать ребёнок, зависит от конкретного типа опухоли, где именно она выросла, насколько она успела разойтись по организму, как опухоль отвечала на химиотерапию и насколько радикально её можно было удалить хирургически. Также учитывается возраст ребёнка. Стандартная лучевая терапия предусматривает суммарную (полную) дозу облучения примерно от 40 до 50 *грей* (Гр). Полное облучение делают за несколько сеансов. За один сеанс дети получают от 1,8 до 2 Гр. В некоторых случаях специалисты также рассматривают, можно ли ребёнку давать такой современный метод облучения, который называется «интенсивно модулированное облучение» (у радиологов принято его сокращение на англ. IMRT). Для некоторых участков организма, в которых

выросла опухоль, или для определённых возрастных групп врачи всё чаще применяют облучение протонами (протонная терапия).

9.1.3. Новые подходы в лечении – терапия "новыми противоопухолевыми агентами" („New agent“)

Под термином «новые противоопухолевые агенты» у специалистов принято объединять новые виды системного лечения. К такому системному лечению относится таргетная терапия (то есть «прицельная» терапия, когда у лечения есть определённая «мишень») с использованием новых препаратов, которые действуют иначе, чем химиотерапия. Сегодня существует достаточно большое количество многообещающих препаратов. Но у детей их пока можно использовать в основном в рамках экспериментального индивидуального лечения.

Полезно знать: в будущем планируются исследовательские протоколы, в которых будут использоваться аналогичные по действию препараты. В приоритете у этих исследовательских протоколов – лечение детей, а не проведение индивидуального экспериментального лечения. Это единственный способ получить надёжные результаты, которые можно научно проанализировать и оценить. И тогда на этой основе можно будет совершенствовать лечение в будущем.

9.2. Лечение детей с рабдомиосаркомой (РМС)

В Германии и в других европейских странах детей и подростков с рабдомиосаркомой лечат по клиническим рекомендациям ассоциации европейских исследовательских групп по изучению саркомы мягких тканей у детей EpSSG („European pediatric Soft tissue Sarcoma Study Group“) и исследовательской кооперированной группы по изучению сарком мягких тканей CWS.

Детей с рабдомиосаркомой делят на четыре группы риска в зависимости от конкретных прогностических факторов [*прогностические факторы*]: группа низкого риска, группа среднего риска и две группы высокого риска. В европейском клиническом руководстве по терапии (ERN-Guidance) для детей из групп высокого риска в будущем планируется одна общая группа «очень высокого риска» (по англ.: „very high risk“, сокращённо VHR). То есть в неё будут входить дети с альвеолярной рабдомиосаркомой и с опухолью, которая перешла в лимфатические узлы (аРМС с позитивными лимфатическими узлами), а также дети с метастазами рабдомиосаркомы.

Для различных групп риска лечение проводится следующим образом:

- **Группа низкого риска:** опухоль удаляют полностью, курс химиотерапии состоит из двух препаратов - винкристин и актиномицин Д. Лечение продолжается примерно 22 недели.
- **Группа стандартного риска:** лечение также состоит из операции и химиотерапии. В курсы химиотерапии к винкрестину и актиномицину Д добавляется препарат ифосфамид. И обычно дети получают облучение (лечение продолжается примерно 25 недель).

- **Группа высокого риска:** в обеих группах высокого риска опухоль удаляют либо до начала химиотерапии, либо после позднее. Это зависит от того, в каком именно месте выросла опухоль и насколько она успела распространиться по организму. Все пациенты в этой группе получают облучение. Химиотерапия состоит из препаратов ифосфамид, винкристин, актиномицин Д и в некоторых случаях адриамицин (=доксорубицин), и продолжается примерно 25 недель. Как уже говорилось выше, в будущем дети с метастазами РМС по европейскому клиническому руководству ERN будут входить в общую группу высокого риска.

9.3. Лечение детей с нерабдомиосаркомо-подобными саркомами мягких тканей (NRSTS)

В группе нерабдомиосаркомо-подобных сарком мягких тканей (NRSTS) существует огромное количество вариантов опухолей. У этих опухолей есть разные особенности их роста, разная степень злокачественности, операбельность и чувствительность к химиотерапии. Это влияет на выбор вида лечения для каждого конкретного пациента.

Есть такие опухоли NRSTS, которые также чувствительны к химиотерапии, как рабдомиосаркомы, например, синовиальные саркомы, или недифференцированные саркомы. Поэтому детей с этим типом опухолей (раньше их называли «РМС-подобные саркомы мягких тканей») лечат также, как пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Лечение детей с рабдомиосаркомой»). Всё лечение длится около 25 недель; это зависит, в какую терапевтическую группу попал ребёнок.

Большая группа редких видов опухолей NRSTS, которые специалисты называют "adult type NRSTS", то есть "NRSTS опухоли взрослого типа", очень часто не чувствительны к химиотерапии. Поэтому для детей с таким видом опухоли сейчас в новых исследовательских протоколах разрабатываются новые подходы к лечению (см. выше раздел «Новые подходы в лечении – терапия новыми противоопухолевыми агентами»). Остальные редкие виды опухолей NRSTS обычно бывают доброкачественными. В этом случае лечение в основном состоит в так называемой «резекции в широких пределах здоровых тканей». То есть удаляют саму опухоль в неповреждённом виде, и она со всех сторон окружена здоровыми тканями. У некоторых детей с опухолью NRSTS вид лечения зависит от того, какого размера опухоль и насколько эффективно можно сделать операцию.

Важно знать: эта разнородная группа опухолей очень большая. Поэтому диапазон вариантов лечения тоже большой. В некоторых случаях проверяют эффективность новых методов лечения. Команда ваших лечащих врачей проинформирует вас, какие потенциальные методы лечения можно рекомендовать для вашего ребёнка.

9.4. Лечение детей с редкими опухолями мягких тканей (rare tumours)

Лечение детей с редким видом опухоли мягких тканей (они обычно бывают средней степени злокачественности или доброкачественные) зависит в основном от особенностей роста



опухоли. Для тех опухолей, которые растут в определённом месте очень агрессивно (это бывает и при доброкачественных опухолях, и при средней степени злокачественности), операция с целью удаления опухоли не является оптимальным методом лечения. Чаще всего у таких опухолей ждут, продолжают ли они расти. Потому что в принципе возможна спонтанная регрессия опухоли (т.е. опухоль самопроизвольно распадается). Если этого не происходит, а опухоль начинает создавать опасность для соседних органов, то в зависимости от конкретного типа опухоли могут назначить химиотерапию с низкими дозами препаратов. Во многих случаях возможна так называемая таргетная терапия, в которой учитываются конкретные генетические изменения в каждом конкретном случае.

9.5. Лечение детей с РМС с метастазами или с рецидивом болезни

По требованиям предыдущего клинического руководства „CWS-Guidance“ и планируемого европейского клинического руководства ERN все пациенты, у которых есть метастазы рабдомиосаркомы, получают химиотерапию. Также важную роль имеет локальное лечение (облучение, операция).

Курсы химиотерапии состоят из двух этапов. После интенсивной химиотерапии, в которой используются несколько препаратов, начинается поддерживающая химиотерапия, которая включает два *цитостатика* – циклофосфамид и винорелбин. Эти цитостатики иногда дают в таблетках, иногда – *внутривенно*. Так что лечение можно проходить всё время *амбулаторно*. Полное время лечения составляет около одного года. В запланированном исследовательском протоколе FaR-RMS планируется удлинить время поддерживающей терапии. И тогда общее время лечения составит два года. По клиническому руководству CWS-Guidance поддерживающую терапию из препаратов трофосфамид, идарубицин и этопозид (сокращённо O-TIE) также возможно получать перорально. В этом случае лечение длится один год, в некоторых индивидуальных случаях – дольше.

Детей с особо неблагоприятным *прогнозом* могут лечить по так называемым экспериментальным исследовательским протоколам. Если для вашего ребёнка подходит такой экспериментальный подход в лечении, то команда лечащих врачей проинформирует об этом. Для тех детей, у которых не было ответа на лечение курсами химиотерапии, или у которых рецидив болезни, новое лечение строится в зависимости от того, каким было предыдущее лечение. Как правило, в новом лечении специалисты используют другие препараты, а иногда и совершенно новые, которые хотя не входят в стандартные планы лечения, но результаты новейших исследований позволяют надеяться на их эффективность.

10. По каким протоколам и лечебным регистрам лечат детей?

В крупных онкологических центрах детей и подростков с опухолью мягких тканей и с рецидивом болезни лечат по стандартизированным протоколам. Цель этих протоколов - улучшать долговременную выживаемость заболевших и одновременно снижать осложнения и отдалённые последствия после лечения на организм ребёнка. В Германии такие протоколы,



программы лечения, называются [Немецкие протоколы, или исследования оптимизации терапии, - это клинические исследования, они строго контролируются. Их цель – лечить заболевших детей по самым современным разработкам. Одновременно эти исследования дают возможность улучшать подходы к лечению и за счёт этого добиваться прогресса в лечении. Немецкие исследовательские протоколы, или исследования оптимизации терапии, разрабатывает профессиональное сообщество специалистов по детской онкологии и гематологии в Германии (GPOH). Оно их контролирует и регулярно обновляет в зависимости от результатов новейших научных данных.

Для детей, которые не лечатся по исследовательскому протоколу (как, например, исследовательский протокол FaR-RMS, который скоро стартует), работает лечебный регистр „SoTiSaR“ (с 2024 г. он будет называться „SoTiSAR 2.0“). Туда заносятся все важные данные о пациентах. Дети получают сейчас стандартное лечение по рекомендациям клинического руководства CWS (оно разработано центральной научно-исследовательской группой CWS). В будущем их будут лечить по европейскому клиническому руководству ERN для детей с рабдомиосаркомой. Кроме того, до 30.06.2019 г. для части пациентов работало рандомизированное исследование (протокол „CWS-2007 HR“). Новый исследовательский протокол **FaRRMS** разработан для пациентов с рабдомиосаркомой или с рецидивом рабдомиосаркомы. Он должен начать работу в 2023/2024 г.

Дополнительную информацию о лечебном регистре, клинических руководствах и исследовательском протоколе исследовательской группы CWS можно прочитать здесь. С текущими более подробными материалами исследовательской группы CWS можно познакомиться на их сайте: www.klinikum-stuttgart.de/cws/home.

11. Какие шансы вылечиться от опухоли?

У детей и подростков с опухолью мягких тканей шансы вылечиться (*прогноз* болезни) зависят от нескольких причин. Главными из них являются: конкретный тип опухоли, где именно она выросла, какой у неё размер, насколько болезнь успела распространиться по организму к моменту постановки диагноза, можно ли удалить опухоль хирургически, и какой возраст у заболевшего ребёнка.

Благодаря тому, что в последние четыре десятилетия детей с опухолью мягких тканей стали лечить по стандартным протоколам [*исследования оптимизации терапии*], *прогноз* болезни стал намного лучше. Если ещё в конце 70-ых годов выживали лишь 30-40% детей, то сегодня 10-летняя выживаемость составляет в среднем чуть более 70%. Прогресса удалось добиться благодаря тому, что подходы к лечению болезни постоянно корректируются в зависимости от новых результатов исследований.

Если течение болезни складывается благоприятно, то результаты долговременной выживаемости могут превышать и 80%. Но если к моменту диагноза у ребёнка опухоль очень большого размера и её невозможно удалить, вероятность успешного излечения от болезни снижается. Ещё в большей степени это относится к детям, у которых на момент постановки диагноза раковые клетки уже ушли в *лимфатические узлы* и/или опухоль уже



успела дать *метастазы* в другие участки организма. Так, например, у детей с видом саркомы мягких тканей, которую специалисты называют «рабдомиосаркомоподобная» и которая уже дала метастазы, 5-летняя выживаемость составляет от 20 до 30%. Современные исследовательские протоколы работают над тем, чтобы улучшить прогноз болезни и для этих пациентов.

Необходимое замечание: когда мы называем цифры по выживаемости детей, это значит, что мы даём только точную статистику по этой форме рака у детей. Они являются важным и точным подтверждением для всей группы пациентов с опухолями мягких тканей. Но статистика не может предсказать, выздоровеет конкретный ребёнок, или нет. Если у вас есть вопросы, как специалисты оценивают прогноз конкретного варианта болезни у вашего ребёнка, обращайтесь, пожалуйста, к вашим лечащим врачам.



Список литературы

- [1] Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C „, German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018)“ *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz* 2020, https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf [uri]
- [2] Koscielniak E, Fuchs J, Leuschner I, Greulich M, Klingebiel T „, Weichteiltumoren“ *in: Solide Tumoren im Kindesalter. Fuchs J (Hrsg.)* Schattauer GmbH Stuttgart 2012, 197, 978-3-7945-2781-1 [isbn]
- [3] Koscielniak E, Klingebiel T „, Weichteilsarkome“ *Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) AWMF*, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-007l_S1_Weichteilsarkome_2017-03-abgelaufen.pdf [uri]
- [4] Koscielniak E, Klingebiel T „, Weichteilsarkome“ *in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Springer-Verlag GmbH Deutschland 2. vollständig überarbeitete Auflage* 2018, 475, 978-3-662-43685-1 [isbn]
- [5] Koscielniak E, Sparber-Sauer M, Scheer M, Vokuhl C, Kazanowska B, Ladenstein R, Niggli F, Ljungman G, Paulussen M, Bielack SS, Seitz G, Fuchs J, Hallmen E, Klingebiel T, On Behalf Of The Cws Study Group „, Extraskeletal Ewing sarcoma in children, adolescents, and young adults. An analysis of three prospective studies of the Cooperative Weichteilsarkomstudiengruppe (CWS).“ *Pediatric blood & cancer* 2021;e29145, 34089219 [pubmed]
- [6] Koscielniak E, Blank B, Vokuhl C, Kazanowska B, Ladenstein R, Niggli F, Ljungman G, Handgretinger R, Seitz G, Fuchs J, Fröhlich B, Scheer M, Wessalowski R, Schmid I, Sparber-Sauer M, Klingebiel T „, Long-Term Clinical Outcome and Prognostic Factors of Children and Adolescents with Localized Rhabdomyosarcoma Treated on the CWS-2002P Protocol.“ *Cancers* 2022 Feb 11;14(4), 35205646 [pubmed]
- [7] Rudzinski ER, Kelsey A, Vokuhl C, Linardic CM, Shipley J, Hettmer S, Koscielniak E, Hawkins DS, Bisogno G „, Pathology of childhood rhabdomyosarcoma: A consensus opinion document from the Children's Oncology Group, European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group, and the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe.“ *Pediatric blood & cancer* 2021;68(3):e28798, 33306276 [pubmed]
- [8] Sparber-Sauer M, Ferrari A, Kosztyla D, Ladenstein R, Cecchetto G, Kazanowska B, Scarzello G, Ljungman G, Milano GM, Niggli F, Alaggio R, Vokuhl C, Casanova M, Klingebiel T, Zin A, Koscielniak E, Bisogno G „, Long-term results from the multicentric European randomized phase 3 trial CWS/RMS-96 for localized high-risk soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults.“ *Pediatric blood & cancer* 2022 Apr 19;:e29691, 35441463 [pubmed]



- [9] Stanulla M, Erdmann F, Kratz CP „, Risikofaktoren für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ *Monatsschrift Kinderheilkunde* 169, 30-38 2021, 10.1007/s00112-020-01083-8 [doi]
- [10] Wehkopf T, Blettner M, Dantonello T, Jung I, Klingebiel T, Koscielniak E, Lückel M, Spix C, Kaatsch P „, Incidence and time trends of soft tissue sarcomas in German children 1985-2004 - a report from the population-based German Childhood Cancer Registry.“ *European journal of cancer* 2008 ;44(3):432-40, 18077150 [pubmed]
- [11] WHO Classification of Tumours Editorial Board „, Soft Tissue and Bone Tumours“ 5th ed. Lyon: IARC Press 2020, 978-92-832-4502-5 [isbn]



Глоссарий

ГРОН	это название профессионального сообщества специалистов по детской онкологии и гематологии в Германии. В ГРОН врачи онкологи-гематологи, исследователи, специалисты сестринского дела и психологи вместе работают над научными исследованиями, подходами к диагностике, к лечению, к медицинскому уходу после завершения лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей и подростков.
амбулаторно	т.е. медицинское обслуживание без полной госпитализации. В диагностических и лечебных целях пациент не остаётся на ночь в медицинском учреждении, а может в тот же день уходить домой.
аудиометрия	это измерение остроты слуха с помощью специальных генераторов звуковой частоты; они производят сигналы различной частоты с определённой громкостью.
биопсия	взятие образца ткани для исследования (прежде всего под микроскопом). Может выполняться как пункция с помощью специальной полой иглы, или с помощью других инструментов (например, щипцы, зонд и т.д.), также может проводиться хирургическим путём (с помощью скальпеля).
внутривенно	т.е. через вену, непосредственно в саму вену
гистологический	то есть связан со строением тканей организма, которые изучают под микроскопом. Для этого образцы тканей проходят специальную обработку (это могут быть стеклопрепараты, обработка разными красителями).
грей	это единица поглощённой дозы ионизирующего излучения (например, во время лучевой терапии) к определённой массе (килограмм тела).
детский онколог	врач, который специализируется на лечении онкологических болезней у детей и подростков
диагностическая визуализация	это диагностика, которая даёт снимки (изображение) внутренних частей тела. К таким методам исследования организма относятся, например, УЗИ и рентген, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и сцинтиграфия.



иммуногистохимический	или иммуногистологический, это такой вид исследования/анализа, когда с помощью маркированных антител (например, их помечают красящими веществами) находят белки или другие клеточные структуры, или структуры тканей.
исследования оптимизации терапии	контролируемые клинические исследования. Их цель - лечить пациентов по последним разработкам и одновременно повышать эффективность терапевтических возможностей. При этом оптимизация лечения заключается не только в улучшении/увеличении шансов на выздоровление, но и в том, чтобы ограничивать побочные осложнения и отдалённые последствия, возникающие из-за лечения.
карцинома	злокачественная опухоль, которая возникает из мутировавшей эпителиальной ткани (например, в коже, в слизистых оболочках, в различных железах)
клетка	самая маленькая единица строения и жизнедеятельности живых организмов, у которой есть собственный обмен веществ, способность отвечать на внешние раздражители, способность к произвольному движению мышц и размножению. Каждая клетка состоит из ядра и клеточного тела (цитоплазмы), а снаружи покрыта клеточной мембраной.
компьютерная томография	метод диагностики по снимкам, в котором используются рентгеновские лучи и компьютеры для послойного получения изображений частей тела (трёхмерное изображение, поперечный или продольный срез тела)
контрастное вещество	препарат, с помощью которого на снимке можно лучше увидеть, как организм работает, в каком состоянии его структуры. В основном контрастное вещество используется в рентгеновской диагностике (рентген, компьютерная томография), в магнитно-резонансной томографии, а также в УЗИ.
костный мозг	место кроветворения; мягкая губчатая ткань с сильным кровоснабжением, заполняет внутренние полости многих костей (например, в позвонках, костях таза, бедренных костях, рёбрах, груди, лопатках и в ключице). В костном мозге из клеток-предшественников (стволовые клетки крови) вырастают все формы клеток крови.
лимфатические узлы	небольшие органы округлой и овальной формы, которые относятся к иммунной системе организма. Они находятся в разных частях тела и работают фильтром для жидкости в



	тканях (лимфы) в определённой части организма. В них живут клетки иммунной системы.
лучевая нагрузка	доза ионизирующего излучения (радиация), которому человек подвергается от природных (естественных) источников излучения, или от источников излучения, созданных цивилизацией (техногенных)
лучевая терапия	контролируемое применение ионизирующего излучения для лечения злокачественных заболеваний
люмбальная пункция	прокол в позвоночном канале в нижней части спины для взятия спинномозговой жидкости (ликвора), например, для исследования, есть ли в ней опухолевые клетки, для ввода лекарств непосредственно в спинномозговой канал (интратекальное лечение) или для снижения давления.
магнитно-резонансная	магнитно-резонансная томография - метод диагностики по снимкам. Очень точный метод исследования для получения изображения внутренних тканей и органов, в котором не используется излучение. С помощью магнитных полей сканируют тело. Полученные снимки очень хорошо помогают оценить состояние органов и произошедшие в них изменения.
метастазы	в данном контексте: вторичная опухоль, распространение опухоли. Это опухоль возникает из-за распространения раковых клеток в другую часть организма.
микроскоп	прибор, с его помощью в увеличенном виде можно увидеть объекты или определённые структуры объектов, невидимые человеческому глазу
мозговые оболочки	слои соединительных тканей, которые покрывают мозг и защищают его. Сверху к трём оболочкам головного мозга примыкают кости черепа. Спинной мозг покрывает оболочка спинного мозга, также состоящая из трёх слоев. Она охватывает остальные области центральной нервной системы.
молекулярно-генетический	т.е. структура, возникновение, развитие, функции и взаимодействие клеток и элементов клеток (например, нуклеиновых кислот, протеинов) рассматривается на молекулярном уровне. Анализируется наследственная информация в нуклеиновых кислотах (ДНК и РНК); а также, как эта наследственная информация обрабатывается в процессе синтеза белка и регуляции генной активности.



моча	жидкость в организме, которая проходит фильтр через почки и выделяется из организма по мочевым путям. Она, в частности, регулирует баланс воды, электролитов и кислотно-щелочной баланс. Кроме этого вместе с мочой из организма выводится избыток разных веществ, как, например, продукты распада при обмене веществ и медикаменты. В анализе мочи можно увидеть признаки нарушения работы внутренних органов.
мягкие ткани	мягкие ткани охватывают все неэпителиальные ткани организма за исключением тканей опорного аппарата (кости и хрящи). Поэтому к мягким тканям относятся соединительные ткани, жировые, мускулы, а также ткани периферической нервной системы (т.е. кроме головного и спинного мозга). Поэтому все части тела и органы человека окружены мягкими тканями, соединяются ими или поддерживаются.
наследственные опухолевые синдромы	это генетические заболевания. Эти болезни связаны с повышенной предрасположенностью к злокачественным опухолям, а также с разными аномалиями развития органов и с задержкой в умственном развитии. По современным научным данным 10% онкологических болезней у детей и подростков появляются из-за каких-то наследственных изменений, или точнее говоря из-за того, что есть один из наследственных опухолевых синдромов. К наследственным опухолевым синдромам относятся, например, синдром Луи-Бара (= атаксия-телеангиэктазия), синдром Беквита-Видемана, синдром Дауна, болезнь Гиппеля-Линдау, синдром Ли-Фраумени, синдром MEN (множественная эндокринная неоплазия), нейрофиброматоз и синдром WAGR. Сюда также относится наследственная (семейная) форма ретинобластомы.
нейрофиброматоз	это наследственное заболевание, которое приводит к опухолям нервных оболочек, оболочек мозга, нервной ткани. Нейрофиброматоз встречается в двух разных формах (их различают по молекулярно-генетическомк анализу и по клиническим проявлениям). Причинами болезни являются разные генетические расстройства/дефекты. Каждый неправильный ген вызывает соответствующую форму болезни. 1) Нейрофиброматоз I типа, также известный как болезнь Реклингхаузена, развивается на нервах периферической нервной системы. У больных на коже появляются родинки в виде пятен „кофе с молоком“. Также у них встречаются разные опухоли, например,



нейрофибромы, оптические глиомы (опухоли в районе глазного нерва), узелки Лиша (опухоли радужной оболочки глаза), астроцитомы (опухоли головного мозга и спинного мозга) и феохромоцитомы. 2) Нейрофиброматоз II типа, также известный под названием двустороннего слухового нейрофиброматоза, воздействует на центральную нервную систему. Двусторонняя акустическая невринома (опухоль слухового нерва) может приводить к потере слуха, к онемению в области лица, к отклонениям умственного развития. Нейрофиброматоз – заболевание из группы факоматозов.

облучение	контролируемое применение ионизирующего излучения для лечения злокачественных заболеваний
операбельность	состояние пациента и заболевания, когда можно выполнить операцию. Будут ли оперировать пациента, зависит от того, в каком клиническом состоянии он находится. А также от того, является ли операция в конкретной ситуации тем адекватным методом лечения, который приведёт к цели (показания к операции). Операбельность опухоли зависит в том числе от того, в каком конкретно месте в организме она находится и как она растёт. Решение о том, является ли опухоль операбельной, остаётся за хирургом, который после обсуждения с другими лечащими врачами взвешивает и учитывает многие факторы. Сегодня для выздоровления пациента не проводят операции, которые приводят к инвалидности, если есть другие формы лечения.
операция	хирургическое вмешательство в тело пациента или проводимое на теле пациента, которое выполняется в целях лечения, иногда входит в программу диагностического обследования. Хирургическая операция выполняется специальными инструментами, как правило, под наркозом.
патоморфолог	это врач, который выполняет гистологический и молекулярно-генетический анализ клеток и тканей и по его результатам даёт заключение о болезни и о том, насколько злокачественной является опухоль.
первичная опухоль	опухоль, которая появилась первой. Она может стать источником метастазов.
периферическая нервная система	это часть нервной системы. Фактически её можно назвать таким органом, который принимает и выполняет команды центральной нервной системы (ЦНС). Периферическая



	<p>нервная система состоит из нервов, которые проходят через всё тело. Эти нервы либо передают импульсы из периферии (то есть от органов) в центральную нервную систему (чувствительные нервы), или наоборот - из центральной нервной системы в периферическую, к органам (двигательные нервы). К периферической нервной системе относятся, например, черепные нервы, спинномозговые нервы и периферические нервы.</p>
позитронно-эмиссионная томография	относится к методам исследования по снимкам в ядерной медицине. После введения радиоактивного препарата можно получить снимки процесса обмена веществ в теле, его отдельных частях или органах.
прогноз	ожидаемое течение болезни, предсказание вероятности её излечения/шансы на выздоровление.
прогностические факторы	факторы, по которым можно примерно оценить дальнейший ход болезни
пункция костного мозга	это такая процедура, когда образец ткани костного мозга берут для исследования и смотрят, есть ли там опухолевые клетки. Пункция (т.е. прокол) делается специальной тонкой полой иглой. Жидкий костный мозг набирается в шприц либо из кости таза (врачи говорят о подвздошной кости), либо из грудной кости (врачи говорят о грудице). Детям более старшего возраста перед пункцией делают местную анестезию, то есть обезболивают то место, откуда будут брать костный мозг; иногда дополнительно дают лёгкий успокоительный препарат (врачи говорят в этом случае о седации). Детям младшего возраста в некоторых ситуациях может потребоваться кратковременный наркоз.
рентген	метод диагностики по снимкам, в котором используются рентгеновские лучи для получения изображений органов или определённых частей органов.
симптом	признак болезни, как болезнь проявляется
синдром Горлина-Гольтца	это наследственное заболевание, которое также известно под названиями синдром невоидной базальноклеточной карциномы, или синдром Горлина. Болезнь связана с разными аномалиями развития и повышенной склонностью к появлению разных форм рака. Чаще всего у больных с этим синдромом встречается такая форма рака кожи как базальноклеточная карцинома. У детей и подростков с синдромом Горлина-Гольтца выше риск заболеть медуллобластомой



	<p>или саркомой мягких тканей (рабдомиосаркома). Причиной появления этого синдрома являются мутации в 9-ой хромосоме так называемых генов супрессоров опухолей PTCH1 или SUFU. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу.</p>
синдром Ли-Фраумени	<p>это семейный раковый синдром, который может передаваться по наследству. Отличается тем, что в семьях с этим синдромом повышается риск заболеть солидной опухолью. У детей и подростков чаще всего могут возникать рак надпочечников и саркомы мягких тканей, а также лейкозы и опухоли мозга. У взрослых повышается риск заболеть раком костей (остеосаркома), молочной железы и раком лёгких. Как правило, у них мутирует ген p53, который называют геном супрессором опухолей.</p>
системный	<p>т.е. такой, который охватывает полностью весь организм</p>
солидная опухоль	<p>уплотнённый (солидный) рост ткани собственного организма, который имеет определённую локализацию (т.е. затрагивают одно место тела). Солидная опухоль может расти в любом внутреннем органе, она может быть доброкачественной и злокачественной; но только злокачественные из них относятся к онкологическим заболеваниям.</p>
стволовые клетки	<p>незрелые (недифференцированные) клетки, способные к неограниченному делению. При делении одна из дочерних клеток остаётся стволовой, а вторая способна созревать (дифференцироваться). Стволовые клетки являются исходным материалом для эмбрионального развития органов, а также всех тканей взрослого человека, способных регенерироваться (например, кожа, слизистые, кроветворные клетки костного мозга). В зависимости от специфики ткани они созревают в клетки нужного типа.</p>
ультразвуковое	<p>исследование. Метод диагностики по снимкам, при котором звуковые волны проникают в организм через кожу. На границе тканей и органов они отражаются, информация обрабатывается компьютером и переводится в изображение.</p>
химиотерапия	<p>в данном контексте: использование медикаментов (химиопрепараты, цитостатики), которые специфически препятствуют росту опухолевых клеток в организме.</p>
хромосомные	<p>т.е. связанные с хромосомами. Хромосома - носитель наследственного материала, т.е. генетической информации клетки. Хромосомы являются частью ядра клетки, которые</p>



	<p>состоят прежде всего из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белков (так называемые гистоны). Их строение и количество зависят от специфики вида живого организма. Организм человека содержит 46 хромосом (23 пары).</p>
цитостатик	<p>препарат, который задерживает рост клеток. Может уничтожать абсолютно разные клетки, в особенности те, которые быстро делятся, влияя на их обмен веществ; может препятствовать росту клеток, или значительно его замедляет.</p>
ЦНС	<p>сокращение термина "центральная нервная система": состоит из головного и спинного мозга, за их пределами располагается периферическая нервная система. Как центральный орган, выполняющий функции интеграции, координации и регулирования, центральная нервная система обеспечивает обработку внешней информации через органы чувств, а также внутренней информации о раздражении (возбуждении), которая поступает из организма.</p>
экзофтальм	<p>патологическое выпячивание глазного яблока из глазницы. Может быть односторонним или двусторонним.</p>
электрокардиограмма	<p>метод диагностики электрических импульсов сердца.</p>
электроэнцефалограмма	<p>графическое изображение электрической активности головного мозга, запись проводится во время электроэнцефалографии.</p>
эхокардиограмма	<p>метод диагностики для изучения работы сердца, т.е. расположения сердечных клапанов, толщину сердечной мышцы, параметров „выталкиваемого“ потока крови, и т.д.</p>