

Рак мочевого пузыря у детей и подростков. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения

А.Б. Рябов, А.Д. Панахов, М.А. Рубанский, А.П. Казанцев, П.А. Керимов, М.В. Рубанская, А.С. Темный

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Сергеевич Темный krooyk93@gmail.com

Цель исследования — оценить частоту встречаемости рака мочевого пузыря (РМП) у детей и подростков, особенности его гистологического варианта и тактики лечения.

Материалы и методы. Представлен обзор мировой литературы по проблеме РМП у детей и подростков, а также собственные клинические наблюдения данной патологии у 7 пациентов мужского пола в возрасте 5–17 лет за период с 2012 по 2017 г.

Результаты. Согласно данным мировой литературы и собственным клиническим наблюдениям, РМП у детей и подростков является редкой патологией, представлен высокодифференцированным уротелиальным раком, локализованной формой заболевания и характеризуется благоприятным прогнозом и редким рецидивированием. Лечебная тактика при РМП у детей и подростков совпадает с таковой у взрослых и, как правило, ограничивается трансуретральной резекцией мочевого пузыря.

Заключение. Данные наблюдения служат напоминанием, что РМП может встречаться не только у взрослых, но и у детей и подростков, что повышает онкологическую настороженность среди врачей общей практики, врачей-педиатров.

Ключевые слова: дети, подростки, мочевой пузырь, макрогематурия, уротелиальный рак, трансуретральная резекция

Для цитирования: Рябов А.Б., Панахов А.Д., Рубанский М.А. и др. Рак мочевого пузыря у детей и подростков. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения. Онкоурология 2018;14(1):152–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-152-156

Bladder cancer of the children and adolescents. Review of the literature and own clinical trial

A.B. Ryabov, A.D. Panakhov, M.A. Rubanskiy, A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov, M.V. Rubanskaya, A.S. Temnyy

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective is to evaluate the rate of bladder cancer in children and adolescents, characteristics of its histological variant, and treatment approaches.

Materials and methods. A review of international literature on the problem of bladder cancer in children and adolescents as well as our own clinical observations of this pathology in 7 male patients aged 5–17 years in the period from 2012 to 2017 are presented.

Results. According to the literature data and our own clinical observations, bladder cancer in children and adolescents is a rare pathology and it is a well-differentiated transitional cell carcinoma, localized, with favorable prognosis and rare recurrence. Treatment approach for bladder cancer in children and adolescents is the same as in adults, and usually is limited to transurethral resection of the bladder tumor.

Conclusion. These observations serve as a reminder that bladder cancer can occur in children and adolescents, as well as in adults, which should elevate oncological vigilance among general practitioners.

Key words: children, adolescents, bladder, macrohematuria, urothelial carcinoma, transurethral resection

For citation: Ryabov A.B., Panakhov A.D., Rubanskiy M.A. et al. Bladder cancer of the children and adolescents. Review of the literature and own clinical trial. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):152–6.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием мочевыводящих путей у взрослого населения [1]. Имеющиеся в настоящее время статистические сведения свидетельствуют о росте онкоурологической заболеваемости как в России, так и за рубежом. РМП

у мужчин занимает 7-е место, а в структуре онкологических заболеваний в США вышел на 4–5-е место [2]. Во всем мире заболеваемость данной патологией составляет 9 на 100 тыс. населения среди мужчин и 2 на 100 тыс. среди женщин [3]. Несмотря на то что РМП отмечается во всех возрастных группах, он чрезвычайно редко наблюдается в молодом возрасте, особенно

у детей и подростков [4–7]. Приводятся данные о том, что РМП встречается в молодом возрасте в 60 раз реже, чем у взрослых [8]. Л.А. Дурнов и соавт., имевшие самый большой опыт лечения онкоурологических заболеваний у детей в России, лишь однажды диагностировали злокачественную эпителиальную опухоль мочевого пузыря у подростка [9]. Согласно данным мировой литературы, около 160 случаев РМП зарегистрированы в этой возрастной группе с 1950 по 2016 г. [10]. Все эти опухоли имели низкий уровень злокачественности, демонстрировали редкое рецидивирование и, как следствие, благоприятный прогноз. В настоящее время не существует мирового унифицированного подхода к лечению этого новообразования у детей и подростков. М.И. Гойхбергу к 1973 г. удалось отыскать в зарубежной литературе описание только нескольких случаев РМП в этой возрастной группе [11]. Тактика лечения у всех пациентов основывается на выполнении трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря, которая носит лечебно-диагностический характер, с последующей адьювантной внутрипузырной химиотерапией, иммунотерапией или без нее.

Материалы и методы

Нами проведен анализ мировой литературы по данной проблеме. Так, Н. Huang и соавт. из Национального центра онкоурологии Китая представили сведения о 4 пациентах с РМП за период с 1980 по 2013 г. [12]. Все пациенты мужского пола, возраст больных 11, 14, 15 и 17 лет (средний возраст 14 лет). У 3 из них начало заболевания связано с макрогематурией, тогда как у 1 пациента наблюдалась дизурия. У всех подростков диагностированы объемные образования мочевого пузыря методом ультразвуковой высокочастотной томографии (УЗВТ). На первом этапе в лечебно-диагностических целях проведена ТУР мочевого пузыря. У всех пациентов опухоль располагалась в области треугольника Лъето, имела размер 0,7–2,4 см. Одному больному выполнена послеоперационная внутрипузырная инстилляционная гидроксикампотечина. Гистологически верифицирована высокодифференцированная папиллярная карцинома. Медиана наблюдения составила 24–86 мес, не отмечено ни одного рецидива.

Чешские коллеги во главе с М. Kral опубликовали случай РМП у 3-летнего мальчика, обследованного после эпизода дизурии в декабре 2013 г. [13]. В анализе мочи была обнаружена только умеренная микрогематурия. При УЗВТ выявлена опухоль мочевого пузыря с экзофитным ростом размером 1,3 × 0,6 см. Образование располагалось на дорзальной стенке мочевого пузыря, с хорошо выраженным кровоснабжением при контрастировании. Пациенту выполнена ТУР мочевого пузыря, при которой диагностирована

папилломатозная опухоль по задней стенке мочевого пузыря. Морфологически верифицирован высокодифференцированный (уротелиальный) РМП стадии T1 (папиллокарцинома). Интересно, что при тщательном анализе гистологического материала обнаружено наличие железистых, плоскоклеточных и костных метаплазий. Иммуногистохимически выявлена положительная экспрессия p53 и aberrantная экспрессия CK20 в опухоли. Индекс Ki-67 как маркер активности пролиферации достиг 20 %. Последующее наблюдение осуществляли через 3- и 6-месячные интервалы. Контрольное обследование включало цитологическое исследование мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря. Через год после первичной ТУР выполняли диагностическую цистоскопию. Ребенок жив без признаков рецидива заболевания.

В 2015 г. польский онкоуролог W. Apoznański и соавт. представили кооперированное исследование совместно с американскими коллегами [14]. За 2 года зарегистрированы 7 случаев РМП у подростков. Все пациенты мужского пола в возрасте 4–17 лет. У 3 больных имелись жалобы на макрогематурию, у 3 – на дизурию, в 1 случае опухоль мочевого пузыря была случайно обнаружена при плановом УЗИ. Всем пациентам выполнена ТУР мочевого пузыря с последующим морфологическим исследованием операционного материала. После ТУР 2 пациентам в возрасте 17 лет в течение 1–4 сут (медиана 1,85 сут) проведена внутрипузырная инстилляционная доксорубицина. Отмечено, что опухоль была локализована вблизи устья правого мочеточника в 5 случаях и левого мочеточника – в 2. Диаметр опухоли составлял не более 3 см. Морфологически выявлены папиллярные уротелиальные новообразования с низким злокачественным потенциалом у 5 пациентов и уротелиальная папиллома у 2. Последующее наблюдение после ТУР мочевого пузыря варьировалось от 10 мес до 10 лет. Все пациенты живы без признаков рецидива заболевания. Лишь в 1 случае зарегистрирован локальный рецидив через 2 года после операции. Пациенту выполнена повторная ТУР, дальнейшее динамическое наблюдение показало отсутствие признаков заболевания. Плановая цистоскопия проводилась всем пациентам через 6 мес после операции в целях локального контроля.

Adiyaman University, Department of Urology приводит данные многоцентрового исследования за период с 2008 по 2014 г. [15]. Следует отметить, что среди 11 представленных случаев РМП у подростков 7 были мужского и 4 женского пола. Возраст пациентов составил 12–17 лет. У 9 (82 %) больных начало заболевания связано с макрогематурией, у 1 – с дизурией, и только в 1 случае опухоль была обнаружена при плановом УЗИ. У всех детей диагностированы объемные образования мочевого пузыря с экзофитным ростом размерами 1–4 см. Метод УЗВТ являлся основным

Характеристика пациентов
Patient characteristics

Пол/возраст, лет Sex/age, years	Манифестация заболевания Disease manifestation	Метод диагностики Diagnosis method	Локализация опухоли в мочевом пузыре (по данным цистоскопии) Tumor localization in the bladder (per cystoscopy data)	Размер опухоли, см/стадия TNM Tumor size, cm/ stage TNM	Метод лечения Treatment method	Период наблюдения (без признаков рецидива), лет Follow up duration (without symptoms of recurrence), years
Мужской/17 Male/17	Макрогематурия Macrohematuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Нижняя стенка справа Lower wall on the right	3,0 × 2,9 × 3,0/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря TUR of the bladder	5
Мужской/15 Male/15	Макрогематурия Macrohematuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Верхушка мочевого пузыря, задняя стенка Apex of the bladder, posterior wall	2,0 × 2,0 × 2,0/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря + БЦЖ-терапия TUR of the bladder + BCG therapy	2
Мужской/17 Male/17	Дизурия Dysuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Левая боковая, задняя, правая боковая стенки Left lateral, posterior, right lateral walls	1,9 × 1,2 × 1,3/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря + внутрипузырная инстилляция доксорубина TUR of the bladder + intravesical instillation of doxorubicin	2
Мужской/16 Male/16	Дизурия Dysuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Левая боковая, передняя стенки, область треугольника Льево Left lateral, anterior walls, trigone	2,1 × 1,5 × 1,8/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря + БЦЖ-терапия TUR of the bladder + BCG therapy	1*
Мужской/5 Male/5	Макрогематурия Macrohematuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Левая боковая, передняя стенки Left lateral, anterior walls	0,7 × 0,8 × 0,8/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря TUR of the bladder	4
Мужской/16 Male/16	Дизурия Dysuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Левая боковая, передняя стенки, область треугольника Льево в виде папиллоподобной ткани Left lateral, anterior walls, at the trigone as papillo-like tissue	2,0 × 3,0 × 2,0/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря + БЦЖ-терапия TUR of the bladder + BCG therapy	1,5*
Мужской/12 Male/12	Макрогематурия Macrohematuria	УЗВТ мочевого пузыря Bladder HFUS	Задняя, правая боковая, передняя стенки Posterior, right lateral, anterior walls	0,8 × 0,7 × 0,6/ TaN0M0	ТУР мочевого пузыря TUR of the bladder	1

Примечание. У всех пациентов гистологическое заключение: уротелиальный рак, гистопатологическая градация – G_p, УЗВТ – ультразвуковая высокочастотная томография; ТУР – трансуретральная резекция; БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена.

* Живы без признаков рецидива 2 года после повторной ТУР по поводу рецидива заболевания через 1 и 1,5 года соответственно.

Note. In all patients, the histological conclusion: urothelial cancer, histopathological gradation – G_p, HFUS – high-frequency ultrasound; TUR – transurethral resection; BCG – bacillus Calmette–Guérin.

* Alive without signs of recurrence 2 years after repeat TUR due to disease recurrence after 1 and 1.5 years, respectively.

в диагностике новообразований и показал расположение опухоли по боковой стенке мочевого пузыря и в области треугольника Льюто. Всем подросткам выполнена ТУР мочевого пузыря без дополнительной внутривезикулярной химиотерапии и иммунотерапии. По данным морфологического исследования у 2 пациентов диагностирована папиллома, у 1 – пограничная папиллома с низким злокачественным потенциалом (PUNLMP), у 8 – уротелиальный РМП со степенью инвазии G₁. Средний период наблюдения составил 3 года (1–7 лет). Ни у одного из 11 подростков не отмечено рецидива заболевания.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период с 2012 по 2017 г. наблюдались 7 пациентов мужского пола с гистологически подтвержденным диагнозом РМП. Возраст детей варьировал от 5 до 17 лет (средний возраст 16 лет). У 5 пациентов заболевание проявилось макрогематурией, у 2 – дизурией. По данным УЗИ во всех случаях выявлены солитарные объемные образования мочевого пузыря различной локализации. Все пациенты имели локализованную стадию заболевания TaN0M0 согласно клинической TNM-классификация РМП. Степень риска прогрессирования и рецидива заболевания определена всем пациентам согласно системе EORTC (EORTC risk score bladder cancer). Сумма баллов по данной градации позволила отнести все наблюдаемые нами случаи уротелиального рака к группе низкого риска развития рецидива и прогрессирования заболевания. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице.

Результаты

Согласно данным литературы и собственным клиническим наблюдениям, РМП у детей и подростков является редкой патологией. У всех пациентов в нашем наблюдении диагностирована локализованная форма

высокодифференцированного уротелиального РМП. На первом этапе в лечебно-диагностических целях всем пациентам выполнена ТУР мочевого пузыря. Морфологическое исследование опухоли подтвердило высококодифференцированный уротелиальный РМП без инвазии. Только 2 больным произведено интрапузырное введение доксорубина. Еще 2 пациента в последующем получили терапию бациллой Кальметта–Герена интрапузырно. В период наблюдения от 1 года до 7 лет 5 подростков живы без признаков рецидива. У 2 пациентов диагностирован рецидив заболевания через 1 и 1,5 года после окончания лечения. Этим подросткам выполнена повторная ТУР мочевого пузыря, в течение 2 лет наблюдения признаков рецидива заболевания не отмечено.

Заключение

РМП у детей и подростков представлен высокодифференцированным уротелиальным вариантом и характеризуется благоприятным прогнозом и редким рецидивированием. Диагностируется локализованная форма заболевания. Лечебная тактика при РМП у детей и подростков совпадает с таковой у взрослых и, как правило, ограничивается ТУР мочевого пузыря. Отсутствуют достоверные сведения об эффективности других видов лечения, включая интрапузырную терапию бациллой Кальметта–Герена, что связано с редкой частотой встречаемости этой опухоли у данной возрастной группы пациентов. Однако результаты наблюдения служат напоминанием о том, что РМП может встречаться не только у взрослых, но и у детей и подростков, что повышает онкологическую настороженность среди врачей общей практики, врачей-педиатров. Это, в свою очередь, позволит не только диагностировать заболевание на ранних стадиях, но и унифицировать подход к ведению и последующему наблюдению данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Migaldi M., Rossi G., Maiorana A. et al. Superficial papillary urothelial carcinomas in young and elderly patients: a comparative study. *BJU Int* 2004;94(3):311–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04929.x. PMID: 15291858.
- Ткачев С.И., Фигурин К.М., Медведев С.В. Лучевая терапия больных раком мочевого пузыря. *Онкоурология* 2006;(3):5. [Tkachev S.I., Figurin K.M., Medvedev S.V. Radiotherapy of patients with bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2006;(3):5. (In Russ.)].
- Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
- Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001. С. 242. [Matveev B.P., Figurin K.M., Karyakin O.B. Bladder cancer. Moscow: Verdana, 2001. P. 242. (In Russ.)].
- Урология по Дональду Смиуту. Пер. с англ. Под ред. Э. Танаго, Дж. Маканинча. М.: Практика, 2005. [Smith's general urology. Translation from English. Eds.: E.A. Tanagho, J.W. McAninch. Moscow: Praktika, 2005. (In Russ.)].
- Чекунова Е.В., Нefeldова В.О., Соболевский А.Б. и др. Случай рабдомиосаркомы мочевого пузыря у ребенка 5 месяцев. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2001;(3):51–3. [Chekuno-
- va E.V., Nefedova V.O., Sobolevskiy A.B. et al. A case of rhabdomyosarcoma of the bladder in a 5-month old child. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Roentgenology and Radiology* 2001;(3):51–3. (In Russ.)].
- McCarthy J.P., Gavrell G.J., Leblanc G.A. Transitional cell carcinoma of bladder in patients under thirty years of age. *Urology* 1979;13(5):487–9. PMID: 442370.
- Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология. Руководство. М.: Медицина, 1986. С. 474. [Lopatkin N.A., Pugachev A.G. Pediatric urology. Guidelines. Moscow: Meditsina, 1986. P. 474. (In Russ.)].
- Дурнов Л.А., Воинов Е.А., Корнев Ю.Е. Детская онкоурология. Киев: Здоровья,

1981. С. 103–110. [Dumov L.A., Voinov E.A., Kornev Yu.E. Pediatric oncological urology. Kiev: Zdorov'ya, 1981. Pp. 103–110. (In Russ.)].
10. Vujons A., Caffaratti J., Garat J.M., Villavicencio H. Long-term follow-up of transitional cell carcinoma of the bladder in childhood. *J Pediatr Urol* 2014;10(1):167–70. DOI: 10.1016/j.jpuro.2013.08.002. PMID: 24035638.
11. Гойхберг М.И. Опухоли мочевых и мужских половых органов. В кн.: Основы детской урологии и нефрологии. Киев: Здоровья, 1973. С. 325–345.
- [Goykhberg M.I. Tumors of the urinary and male sex organs. In: Fundamentals of pediatric urology and nephrology. Kiev: Zdorov'ya, 1983. Pp. 325–345. (In Russ.)].
12. Huang H., Li X., Jin J. Treatment of bladder transitional cell carcinoma in children: a single center experience from China. *Arch Iran Med* 2015;18(4):250–2. DOI: 015184/AIM.0011. PMID: 25841947.
13. Kral M., Michalek J., Skarda J. et al. High-grade urothelial bladder cancer in children: A case report and critical analysis of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016;160(4):578–82. DOI: 10.5507/bp.2016.045. PMID: 27752150.
14. Apoznański W., Rysiakiewicz J., Polok M. et al. Transurethral resection of the bladder tumour as a treatment method in children with transitional cell carcinoma of the bladder – analysis of our material and literature review. *Adv Clin Exp Med* 2015;24(3):505–9. DOI: 10.17219/acem/36600. PMID: 26467141.
15. Polat H., Utangac M.M., Gulpinar M.T. et al. Urothelial neoplasm of the bladder in childhood and adolescence: a rare disease. *Int Braz J Urol* 2016;42(2):242–6. PMID: 27256177.

Вклад авторов

А.Б. Рябов, А.П. Казанцев, П.А. Керимов: получение данных для исследования;
 А.Д. Панахов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 М.А. Рубанский: написание текста рукописи, разработка дизайна исследования;
 М.В. Рубанская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования;
 А.С. Темный: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

A.B. Ryabov, A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov: obtaining data for analysis;
 A.D. Panakhov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
 M.A. Rubanskiy: article writing, developing the research design;
 M.V. Rubanskaya: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, developing the research design;
 A.S. Temnyy: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, developing the research design.

ORCID авторов

А.Б. Рябов: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>
 А.Д. Панахов: <https://orcid.org/0000-0002-6612-735X>
 М.А. Рубанский: <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>
 А.П. Казанцев: <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 П.А. Керимов: <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
 М.В. Рубанская: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
 А.С. Темный: <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

ORCID of authors

A.B. Ryabov: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>
 A.D. Panakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6612-735X>
 M.A. Rubanskiy: <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>
 A.P. Kazantsev: <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 P.A. Kerimov: <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
 M.V. Rubanskaya: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
 A.S. Temnyy: <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.02.2018. **Принята к публикации:** 07.03.2018.

Article received: 05.02.2018. **Accepted for publication:** 07.03.2018.