

<https://doi.org/https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-18-22>

Клинико-патологические особенности уротелиальной карциномы в педиатрической практике

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В.Ю. Старцев^{1,2}, Г.В. Кондратьев¹, А.Е. Балашов²

¹ ФГБУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. Ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

² ООО Многопрофильная медицинская клиника «МЕДСИ». Ул. Марата, д. 6, Санкт-Петербург, 191025, Россия

Контакт: Старцев Владимир Юрьевич, doc.urolog@gmail.com

Аннотация:

Введение. Распространенность уротелиальной карциномы у пациентов моложе 20 лет невелика. Особенности ее этиологии, патогенеза, методов диагностики и лечения остаются недостаточно изученными, в связи с этим в повседневной практике используются рекомендации, разработанные для больных старшей возрастной группы.

Цель. Систематизировать имеющиеся на сегодняшний день данные об уротелиальной карциноме у лиц молодого возраста.

Материалы и методы. Проведен поиск релевантных публикаций, индексируемых в PubMed, Web of Sciences Core Collection и Journal Citation Reports. Проанализированы данные о факторах риска и молекулярно-генетических изменениях, способствующих малигнизации эпителия мочевыводящей системы, ранних клинических проявлениях, а также особенностях лучевой, эндоскопической, морфологической диагностики и лечения данного класса опухолей.

Результаты. Факторы риска возникновения уротелиальной карциномы у пациентов моложе 20 лет и лиц более старшей возрастной группы схожи, однако, отмечается меньшая роль профессиональных факторов у юных пациентов. Выявлены различия молекулярного подтипа опухолей в этих возрастных группах с преобладанием уротелиоподобного подтипа А среди молодых пациентов, что обуславливает более благоприятный прогноз заболевания и меньшую частоту рецидивирования у лиц младше 20 лет. Основным методом лечения данных новообразований в обеих возрастных группах остается трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУРМП), которая позволяет радикально удалить опухоль. Адьювантная терапия показана при выявлении опухолей с высоким злокачественным потенциалом.

Выводы. Разработка методик своевременной диагностики, лечения и реабилитации пациентов детского возраста с верифицированными опухолями мочевого пузыря остается актуальной задачей ближайшего будущего.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, мочевой пузырь, рак мочевого пузыря, молодые пациенты, пациенты детского возраста до 20 лет, внутривезикулярная химиотерапия, факторы риска, прогноз.

Для цитирования: Старцев В.Ю., Кондратьев Г.В., Балашов А.Е. Клинико-патологические особенности уротелиальной карциномы в педиатрической практике. Экспериментальная и клиническая урология 2020(4):18-22, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-18-22>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-18-22>

Clinical and pathological features of urothelial carcinoma in pediatric practice

LITERATURE REVIEW

V.Yu. Startsev^{1,2}, G.V. Kondratiev¹, A.E. Balashov²

¹Saint Petersburg state pediatric medical university, 2, str. Litovskaya, Saint Petersburg, 194100, Russia

²MEDSI multidisciplinary medical clinic, 6, str. Marat, Saint-Petersburg, 191025, Russia

Contacts: Vladimir Yu. Startsev, doc.urolog@gmail.com

Summary:

Introduction. This review of the literature presents the results of the analysis of studies on the etiology, pathogenesis, methods of diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in persons under 20 years of age. Worldwide, the number of such patients is small, and special programs of treatment and diagnostic measures, as well as molecular genetic panels for these patients have not yet been developed.

Materials. Relevant publications indexed in PubMed, Web of Sciences Core Collection, and Journal Citation Reports were searched. Data on risk factors and molecular-genetic changes that contribute to malignancy of the urinary epithelium, early clinical manifestations, as well as features of radiation, endoscopic, morphological diagnostics and treatment of this class of tumors are analyzed.

Results. Risk factors for urothelial carcinoma in patients younger than 20 years and older age groups are similar, however, there is a smaller role of occupational factors in young patients. Differences in the molecular subtype of tumors were found in these age groups with a predominance of urothelium-like subtype A among young patients, which leads to a more favorable prognosis of the disease and a lower rate of recurrence in individuals under 20 years of age. The main method of treatment of these neoplasms in both age groups remains transurethral resection of the bladder (TURMP), which allows radical removal of the tumor. Adjuvant treatment involving intra- or systemic chemo- or immunotherapy in the postoperative period is indicated when detecting tumors with a high malignant potential, due to the risk of its metastasis and the high probability of the need for organ-carrying surgery. In clinical practice, recommendations developed for the treatment of cancer patients in the older age group are used, since there are no special guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of younger patients.

Conclusions. The development of methods for the timely diagnosis, treatment and Rehabilitation of children's patients with verified bladder tumors by representatives of the medical community (oncologists, oncologists, pediatricians) remains an urgent task in the near future.

Key words: urothelial carcinoma, bladder, bladder cancer, young patients, pediatric patients age up to 20 years, intravesical chemotherapy, risk factors, prognosis.

For citation: Startsev V.Yu., Kondratiev G.V., Balashov A.E. Clinical and pathological features of urothelial carcinoma in pediatric practice. Experimental and clinical urology 2020(4):18-22, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-18-22>

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря или уротелиальная карцинома (УТК) – распространенное злокачественное новообразование (ЗНО) органов мочевыделительной системы, которое занимает 15 место среди всех ЗНО в мире [1].

В структуре онкологических заболеваний у мужчин и женщин Российской Федерации УТК занимает 9 и 18 места соответственно, с ежегодным приростом показателя одногодичной летальности по причине прогрессирования этого заболевания [2, 3].

Большинство УТК распределяют по гистологическим категориям, что отличает их по клиническим проявлениям и формирует прогноз. Папиллярные УТК низкой степени злокачественности (УТК low grade, или УТК-LG) не обладают способностью к инвазии в толщу стенки мочевого пузыря, но формируют локальные рецидивы, что требует длительного наблюдения. Напротив, высокозлокачественные непапиллярные УТК (УТК high grade, или УТК-HG), обладают высокими потенциалами мышечной инвазии и метастазирования, что приводит к высокой смертности. Исследования начала XXI века показали, что папиллярные и непапиллярные УТК используют разные молекулярные пути, поэтому их биологическое поведение отличается [4].

ЗНО уротелиа чаще встречаются у лиц пожилого возраста, с преобладанием мужчин (3,5-4:1). Средний возраст пациентов с УТК на момент установления первоначального диагноза составляет 69-72 года у мужчин и 71-73 года у женщин [5, 6], в России – 69 и 70 лет, соответственно [1, 7]. Диагноз УТК остается редкостью для пациентов молодого возраста, в особенности в педиатрической практике: частота встречаемости новообразований мочевого пузыря в первые десятилетия жизни отмечена на уровне 0,1–0,4% [8, 9]. Тем не менее, подобные случаи в мировой медицинской литературе описаны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены поиск, анализ и систематизация научных публикаций, индексированных в PubMed, Web of Sciences Core Collection и Journal Citation Reports с использованием ключевых слов «уротелиальная карцинома», «мочевой пузырь», «молодой возраст», «ранний рак мочевого пузыря», «факторы риска», «прогноз». Включены публикации на английском и русском языках. Отбор публикаций проводился без ограничения по их дате. Исключены тезисы конференций и симпозиумов, а также диссертации и их авторефераты. В результате отобрано 37 публикаций, которые были включены в настоящий обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В научных публикациях, индексированных в PubMed, Web of Sciences Core Collection и Journal Citation

Reports, использованы разные определения понятия «молодой возраст» – «моложе 20 лет», «моложе 30 лет» и «от 20 до 40 лет» [10-13]. Эти различия привели к формированию противоречивых результатов относительно клинико-патологических особенностей данного заболевания у этой категории пациентов.

Для наилучшей характеристики клинико-патологических особенностей УТК у юных пациентов рассмотрены публикации исследований с четким распределением больных по возрасту, а именно категория «моложе 20 лет». Преимущественно изучены результаты исследований, проведенных в пределах одного лечебного учреждения.

В отдельных работах сообщалось, что у более молодых пациентов с УТК прогноз был благоприятнее, чем у пациентов пожилого возраста [14,15]. Напротив, результаты других исследований демонстрируют аналогичные клинико-морфологические особенности у пациентов любого возраста. Однако с учетом редкости проявлений УТК у молодых пациентов большинство исследований проведено на небольших сериях зарегистрированных случаев (от 12 до 50), что не дает возможности оценить различия в популяции [13, 16, 17].

К основным факторам риска развития УТК у юных пациентов исследователи относят активное и пассивное курение, чрезмерное потребление кофе и иных напитков, содержащих кофеин, а также контакт с химикатами или иными канцерогенами, что способствовало увеличению вероятности развития УТК на 20% и более [18-20]. Дополнительно, J. Lara и соавт. отметили, что молодые пациенты с УТК в большинстве случаев (95%) проживали в крупных городах [21].

Ряд ученых сетуют на отсутствие единых рекомендаций по ведению юных пациентов с УТК, подчеркивая сложности с назначением контрольного обследования, из-за нечеткой регламентации. Авторы отмечают невысокую (7%) частоту рецидивирования опухоли и редкие случаи ее прогрессирования благодаря немышечно-инвазивному строению большинства неоплазм и инициальной макрогематурии, позволяющей рано заподозрить заболевание [22].

При оценке гистологической структуры опухолей во всем мире используется классификация ВОЗ / Международного общества урологической патологии (2004 г.). S.W. Fine и соавт. изучили образцы УТК, полученные у 23 пациентов (19 мужского пола, 4 – женского) в возрасте 4-20 лет (медиана – 13,2 года). Обнаружены единичные, размерами от 0,1 до 6 см образования: 2 уротелиальных папилломы, 10 папиллярных уротелиальных новообразований с низким злокачественным потенциалом (PUNLMP), 8 – УТК-LG и 3 – УТК-HG, без мышечной инвазии. При среднем периоде наблюдения 4,5 года (в диапазоне 0,5-13 лет) все пациенты были живы, без рецидивов. Таким образом, у пациентов мужского

пола ЗНО уротелия встречались чаще, преимущественно (43,5%) низкой степени злокачественности (PUNLMP) [10].

Корейскими учеными исследованы клиничко-патологические характеристики новообразований мочевого пузыря у 21 ребенка (в среднем возрасте 12,1 года). Выявлены 9 – УТК, 6 – рабдомиосарком, 1 – лейомиосаркома LG, 1 – крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, 1 – воспалительная миофибробластическая опухоль и 3 случая хронического, в т.ч. ксантогранулематозного, воспаления. Опухоли уротелия (средний возраст больных 16,0 лет) оказались доброкачественными либо PUNLMP, что потребовало проведения трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУРМП). УТК и рабдомиосаркома оказались наиболее частыми проявлениями малигнизации уротелия, успешно удаленные в ходе современной эндоскопической хирургии [23].

Американскими хирургами из Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью-Йорк, США) за длительный период времени (1-187 месяцев, в среднем 25,1 месяца) выявлены новообразования мочевого пузыря у 34 юных пациентов (возраст 8-25 лет, медиана 21,1 года), с преимущественными жалобами на макрогематурию ($n = 26$; 76%). Верифицированы мышечно-инвазивная ($n=3$) и немышечно-инвазивная УТК ($n=24$), PUNLMP ($n=6$) и уротелиальная папиллома ($n=1$). Все неинвазивные образования (средний возраст пациентов 16-20 лет) успешно удалены с помощью ТУРМП, а в группе пациентов с инвазивными УТК констатирован один летальный исход от прогрессирования заболевания, и у 2 мальчиков отмечены рецидивы [24].

Адьювантное лечение УТК широко варьируется в зависимости от общепринятой группы риска. Европейская организация по исследованиям и лечению рака (EORTC) классифицирует взрослых пациентов на основе шести различных прогностических факторов: количество поражений и размер опухоли, частота рецидивов в прошлом, степень инвазии собственной пластинки слизистой оболочки, сопутствующее наличие рака *in situ* и гистологическая классификация опухоли [25]. Другим важным прогностическим фактором является результат цистоскопии, проведенной через три месяца после ТУРМП [8, 26]. Эти положения, очевидно, применимы и для наблюдения юных пациентов с опухолями уротелия.

Подробные описания и анализ успешных случаев лечения детей с опухолями уротелия встречаются нечасто. Исследователями из Рима проанализирован случай эндоскопической резекции новообразования мочевого пузыря размером 3,5 см, без признаков инвазии в мышечный слой (гистологическая структура PUNLMP) у 9-летнего мальчика [27]. В адьювантном режиме юному пациенту успешно проведен курс интрапузырной терапии Митомидином «С» (суммарная доза 160 мг + поддерживающий курс в течение 6 месяцев, по 20 мг

ежемесячно), без признаков рецидива в дальнейшем. В ряде других клинических наблюдений больных УТК с низким потенциалом злокачественности наблюдали без дополнительной адьювантной терапии, что также обеспечило безрецидивное течение их заболевания [12, 28].

В мировой медицинской литературе появляются публикации о нежелательных побочных явлениях при использовании адьювантной терапии у юных пациентов с УТК-HG, в том числе о влиянии иммунотерапии БЦЖ на репродуктивную функцию подростков. М. Garg и соавт. отметили олигоспермию у 71% пациентов с УТК pT1G3 и pTis после использовании стандартного курса БЦЖ-терапии [29]. Подобные ситуации заставляют индивидуализировать онкологически оправданный подход и использовать криоконсервацию спермы перед проведением подобного лечения пациентам с высокозлокачественными УТК. Подобная тактика широко используется перед проведением адьювантного лечения больных герминогенными опухолями.

Учитывая преимущественное распространение опухолей уротелия у больных старшего возраста, некоторые исследователи сравнивают ряд показателей у «молодых» (в данном случае моложе 30 лет) и у «возрастных» (старше 30 лет) пациентов с УТК. В 2015 г. Q.H. Wang и соавт. ретроспективно изучили данные историй болезней 42 «молодых» и 2783 «возрастных» пациентов: у «молодых» отмечена значимо большая частота ($p=0,02$) образования немышечно-инвазивных новообразований, тенденция к УТК-LG ($p=0,009$), более низкая частота рецидивов ($p=0,02$) и лучшая 5-летняя выживаемость в сравнении с «возрастными» пациентами (93,8% против 85,1%, $p=0,045$) [30]. Подобного мнения придерживаются О. Telli и соавт., В. Gunlusoy и соавт. и многие другие исследователи [28, 31].

За последние годы активно развиваются методы изучения молекулярных подтипов УТК, позволяющих лучше прогнозировать перспективы опухолевого процесса. Используя специфическую панель для определения иммуногистохимического подтипа Лунда (Lund subtype-specific immunohistochemistry panel), K.V. Shelekhova и соавт. провели молекулярное профилирование подтипов УТК у 49 пациентов моложе 45 лет. Изучены характеристики *p16*, *E2F3* и экспрессия *ki67* в дополнение к аберрантной экспрессии *Sk20*. В результате у пациентов с УТК моложе 30 лет чаще выявлен молекулярный уротелиоподобный подтип А (80%), что ассоциировано с благоприятной безрецидивной выживаемостью ($p=0,022$). С возрастом (40-44 года) отмечено нарастание числа агрессивных молекулярных подтипов УТК, что проявилось в увеличении геномнестабильных (2%) и мезенхимоподобных (2%) подтипов УТК [32].

По мнению Н. Huang и соавт., у пациентов моложе 25 лет: вероятность развития рецидива УТК выражена в меньшей степени; их опухолевые клетки в большей

мере подавляют экспрессию *FGFR3*, чем у более старших пациентов [33]. Эти находки дополнительно подчеркивают обилие «молодых» форм УТК у пациентов моложе 20 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уротелиальная карцинома мочевого пузыря остается заболеванием людей преимущественно пожилого возраста, редко встречается у пациентов до 40 лет и еще реже – до 20 лет. В медицинской литературе не утихают споры в отношении клинико-патологических характеристик УТК у юных (моложе 20 лет) пациентов, по сравнению с людьми старшего возраста. Сложность заключается в том, что для определения категорий «младшей» возрастной группы зачастую не используются согласованные возрастные критерии.

Онкогенез УТК у пациентов до 20 лет во многом остается неясным, поскольку этиология заболевания определяется воздействием множества факторов окружающей среды и молекулярно-генетических факторов. Курение табака относят к основному известному фактору риска развития УТК, и риск возрастает с увеличением продолжительности курения, вне зависимости от возраста. В исследовании 1989 г. J. Wan и H.B. Grossman сообщали, что история курения табака отмечена у 67% пациентов с УТК моложе 30 лет, и этот показатель увеличивался до 96% у лиц в возрастном промежутке от 30 до 40 лет [34]. M.L. Stanton и соавт. отмечали курение в анамнезе у 58% юных пациентов, что позволило предположить, что оно может способствовать развитию опухолей уротелия у этого контингента наблюдаемых пациентов [9]. Профессиональное воздействие – еще один известный фактор риска развития опухолей уротелия, но его роль важнее для трудоспособных и пожилых пациентов, а вот генетические факторы, вероятно, играют более важную роль именно для педиатрической практики [35].

Макрогематурия является наиболее распространенным проявлением новообразования мочевого пузыря у детей и подростков, поэтому целесообразно в каждом спорном случае проводить эндоскопическое исследование (цистоскопию) для определения источника гематурии. Использование цитологического исследования осадка мочи у молодых пациентов, как правило, оказывается неэффективным в связи с УТК низкой степени злокачественности (PUNLMP) [36].

Ставшая традиционной оценка УТК, принятая ВОЗ в 2004 г., а также недавние результаты молекулярных исследований подчеркивают определенные особенности этих новообразований у пациентов моложе 20 лет. Согласно современной классификации PUNLMP, описанные выше и соответствующие папиллярной УТК pTaG1, порой встречаются в практике педиатрических стационаров. Все случаи подобного строения опухоли успешно удаляют с помощью ТУРМП, они не требуют длительной

адьювантной терапии и характеризуются низкой частотой рецидивов, что также справедливо для пациентов старше 20 лет с данной структурой опухоли [37].

Особенностям послеоперационного ведения пациентов с УТК моложе 20 лет уделяют повышенное внимание с целью сохранения мочевого пузыря и, соответственно, мочевыделительной и репродуктивной функций. Однако подростки часто не желают соблюдать необходимые сроки наблюдения и выполнять контрольные цитологические исследования мочи, цистоскопии и КТ-пиелографии, что затрудняет анализ состояния уротелия и прогноз поведения опухоли [18].

Анализ данных литературы показал, что в настоящее время специфических мероприятий по первичной диагностике опухолей уротелия с учетом возраста пациента не существует. Диагностические подходы в педиатрической онкологической сети следует стандартизировать.

ВЫВОДЫ

Опухоли уротелия у пациентов моложе 20 лет явление отнюдь не казуистическое. Для УТК у пациентов этой возрастной группы характерны следующие положения:

1. Опухоли уротелия обусловлены экспрессией *FGFR3*, иными неисследованными изменениями генома, а также активным и пассивным курением;
2. Наиболее раннее проявление УТК – макрогематурия;
3. Благоприятный прогноз после радикального эндоскопического лечения;
4. В структуре опухолей преобладают переходноклеточные карциномы низкого потенциала злокачественности (преимущественно PUNLMP) на ранних стадиях;
5. Гисто-морфологическая диагностика опухолей не представляет затруднений;
6. У пациентов с неинвазивными УТК возможно формирование рецидивов опухоли;
7. Мышечно-инвазивные УТК характеризуются тенденцией к метастазированию и более высоким риском смертности, что указывает на агрессивное поведение опухоли при ее несвоевременной верификации у пациентов раннего возраста;
8. Единый регламентированный подход при диспансеризации этих пациентов не разработан; в клинической практике используются клинические рекомендации по курации пациентов старшего возраста.

Таким образом, опухоли уротелия с сопоставимыми патологическими признаками могут иметь сходное клиническое течение у молодых и пожилых пациентов. Благоприятный клинический результат лечения юных пациентов, вероятно, обусловлен преобладанием неинвазивных папиллярных уротелиальных новообразований в этой возрастной группе. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аксель Е.М., Матвеев В.В. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019;15(2):15-24. [Aksel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant neoplasms of the urinary and male genital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Onkourologiya=Oncourology* 2019;15(2):15-24. (In Russian)] <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24>
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019; 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (incidence and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P. A. Herzen Moscow cancer research Institute – branch of the National medical research center of radiology of the Ministry of health of Russia, 2019, 250 p. (In Russian)].
3. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):4-12. [Kaprin A.D., Apolihin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of the urological morbidity and mortality in the Russian Federation for 2003-2013. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2015;(2):4-12 (In Russian)].
4. Czerniak B. Molecular pathology and biomarkers of bladder cancer. *Cancer Biomark* 2010;9(1-6):159-76. <https://doi.org/10.3233/CBM.2011-01175>
5. Fitzmaurice C, Tlaye KG. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017. *JAMA Oncol* 2019;5(12):1749-68. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2996>
6. Nielsen M, Smith AB, Meyer AM, et al. Trends in stage-specific incidence rates for urothelial carcinoma of the bladder in the United States: 1988 to 2006. *Cancer* 2014;120(1):86-95. <https://doi.org/10.1002/cncr.28397>
7. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Куприянов Ю.А., Мальцев Е.Г. и соавт. Рак мочевого пузыря. *Русский Медицинский Журнал* 2014;(17):9. [Pushkar D.Yu., Rasner P.I., Kupriyanov Yu. A., Maltsev E.G. et al. Bladder cancer. *Russkij Medicinskij Zhurnal = Russian Medical Journal* 2014;(17):9. (In Russian)].
8. Paner GP, Zehnder P, Amin AM, Husain AN, Desai MM. Urothelial neoplasms of the urinary bladder occurring in young adult and pediatric patients: a comprehensive review of literature with implications for patient management. *Adv Anat Pathol* 2011;18(1):79-89. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318204c0cf>
9. Stanton ML, Xiao L, Czerniak BA, Guo CC. Urothelial tumors of the urinary bladder in young patients: a clinicopathologic study of 59 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(10):1337-41. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0322-OA>
10. Fine SW, Humphrey PA, Dehner LP, Amin MB, Epstein JI. Urothelial neoplasms in patients 20 years or younger: a clinicopathological analysis using the World Health Organization 2004 bladder consensus classification. *J Urol* 2005;174(5):1976-80. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000176801.16827.82>
11. Janisch F, Yu H, Vetterlein MW, Dahlem R, et al. Do younger patients with muscle-invasive bladder cancer have better outcomes? *J Clin Med* 2019;8(9):1459. <https://doi.org/10.3390/jcm8091459>
12. Javadpour N, Mostofi FK. Primary epithelial tumors of the bladder in the first two decades of life. *J Urol* 1969;101(5):706-10. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)62407-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)62407-8)
13. Kutarski PW, Padwell A. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults. *Br J Urol* 1993;72(5,pt 2):749-55. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1993.tb12621.x>
14. Benson RC Jr, Tomera KM, Kelalis PP. Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents. *J Urol* 1983;130(1):54-55. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)50950-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)50950-7)
15. Witjes JA, Debruyne FM. Bladder carcinoma in patients less than 40 years of age. *Urol Int* 1989;44(2):81-3. <https://doi.org/10.1159/000281475>
16. Johnson DE, Hillis S. Carcinoma of the bladder in patients less than 40 years old. *J Urol* 1978;120(2):172-3. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)57090-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)57090-1)
17. Yossepowitch O, Dalbagni G. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults: presentation, natural history and outcome. *J Urol* 2002;168(1):61-6.
18. Katafigiotis I, Sfoungaristos S, Martini A, Stravodimos K, et al. Bladder cancer to patients younger than 30 years: a retrospective study and review of the literature. *Urologia* 2017;84(4):231-5. <https://doi.org/10.5301/uj.5000264>
19. Singh JP, Priyadarshi V, Pal DK. A clinicoepidemiological study of young age bladder tumors: an eastern Indian scenario. *J Cancer Res Ther* 2016;12(2):751-4. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.154028>
20. Khan R, Ibrahim H, Tulpule S, Iroka N, et al. Bladder cancer in a young patient: Undiscovered risk factors. *Oncol Lett* 2016;11:3202-4. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4355>
21. Lara J, Brunson A, Keegan TH, Malogolowkin M, et al. Determinants of survival in adolescents and young adults with urothelial bladder cancer: results from the California Cancer Registry. *J Urol* 2016;196(5):1378-82. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016>
22. Berretini A, Castagnetti M, Salerno A, Nappo SG, Manzoni G, Rigamonti W, Caione P. Bladder urothelial neoplasms in pediatric age: experience at three tertiary centers. *J Pediatr Urol* 2015;11(1):26.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.08.008>
23. Kim SC, Park S, Song SH, Kim KS, et al. Clinicopathological characteristics of urinary bladder tumors in korean patients 20 years or younger. *J Korean Med Sci* 2018;33(40):e242. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e242>
24. Saltsman JA, Malek MM, Reuter VE, Hammond WJ, et al. Urothelial neoplasms in pediatric and young adult patients: a large single-center series. *J Pediatr Surg* 2018;53(2):306-309. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.11.024>
25. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466-75. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031>
26. Neogi S, Kariholu PL, Dhakre G, Gupta V, et al. Malignant urothelial carcinoma of urinary bladder in a young child: a rare case report. *Urology* 2013;81(4):888-90. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2012.12.016>
27. Maurizi P, Capozza MA, Triarico S, Perrotta ML, et al. Relapsed papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP) of the young age: a case report and a review of the literature. *BMC Urol* 2019;19(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0469-1>
28. Gunlusoy B, Ceylan Y, Degirmenci T, Kozacioglu Z, et al. Urothelial bladder cancer in young adults: diagnosis, treatment and clinical behaviour. *Can Urol Assoc J* 2015;9(9-10):E727-30. <https://doi.org/10.5489/auj.3049>
29. Garg M, Sankhwar SN, Goel A, Kumar M, et al. Effect of intravesical immunotherapy on sperm parameters in young patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma: prospective analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:e83-6. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.11.012>
30. Wang QH, Ji ZG, Li HZ, Fan H, et al. Clinicopathologic comparison of urothelial bladder carcinoma in young and elder patients. *Pathol Oncol Res* 2016;22(1):67-70. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-9968-x>
31. Telli O, Sarici H, Ozgur BC, Doluoglu OG, et al. Urothelial cancer of bladder in young versus older adults: clinical and pathological characteristics and outcomes. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30(9):466-70. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2014.02.017>
32. Shelekhova KV, Krykova KA, Mescherjakov IA, Mitin NP. Molecular pathologic subtyping of urothelial bladder carcinoma in young patients. *Int J Surg Pathol* 2019;27(5):483-91. <https://doi.org/10.1177/1066896919830509>
33. Huang H, Sun M, Li X, Jin J, et al. Urothelial carcinoma of the bladder in patients aged 30 years or younger: clinicopathological analysis and expression of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) of 45 cases. *Med Oncol* 2015;32(5):137. <https://doi.org/10.1007/s12032-015-0581-3>
34. Wan J, Grossman HB. Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. *Cancer* 1989;64(1):178-81. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890701\)64:1<178::aid-cncr2820640130>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890701)64:1<178::aid-cncr2820640130>3.0.co;2-b)
35. Owen HC, Giedl J, Wild PJ, et al. Low frequency of epigenetic events in urothelial tumors in young patients. *J Urol* 2010;184(2):459-63. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.131>
36. Kurz KR, Pitts WR, Vaughan ED Jr. The natural history of patients less than 40 years old with bladder tumors. *J Urol* 1987;137(3):395-7. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)44046-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)44046-8)
37. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization / International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1435-48. <https://doi.org/10.1097/0000478-199812000-00001>

Сведения об авторах:

Старцев В.Ю. – д.м.н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, врач-уролог отделения урологии ООО «Многопрофильная медицинская клиника «МЕДСИ», Санкт-Петербург, Россия; doc.urológ@gmail.com, РИНЦ AuthorID 145869

Кондратьев Г.В. – ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; spbgvk@mail.ru, РИНЦ AuthorID 722694

Балашов А.Е. – врач-уролог отделения урологии ООО «Многопрофильная медицинская клиника «МЕДСИ», Санкт-Петербург, Россия; hakas.05@mail.ru

Вклад авторов:

Старцев В.Ю. – генерация идеи и разработка дизайна исследования, анализ литературных источников, написание текста, 50%
Кондратьев Г.В. – поиск и анализ литературных источников, написание текста, 30%
Балашов А.Е. – поиск литературных источников, написание текста, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 26.09.20

Принята к публикации: 12.10.20

Information about authors:

Startsev V.Yu. – Dr. Sc., professor of the department of oncology, pediatric oncology and radiation therapy of the Saint-Petersburg state pediatric medical university, urologist of the Department of urology of MEDSI multidisciplinary medical clinic, Saint-Petersburg, Russia; doc.urológ@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3747-8801>

Kondratiev G.V. – assistant of the department of oncology, pediatric oncology and radiotherapy of the Saint-Petersburg state pediatric medical university, Saint-Petersburg, Russia; spbgvk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1462-6907>

Balashov A.E. – urologist of the Department of urology of MEDSI multidisciplinary medical clinic, Saint-Petersburg, Russia; hakas.05@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1877-3928>

Authors' contributions:

Startsev V.Yu. – generating of idea and developing research design, analyzing literature sources, writing a text, 50%
Kondratiev G.V. – search and analysis of literary sources, writing a text, 30%
Balashov A.E. – search for literary sources, writing a text, 20%

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

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 26.09.20

Accepted for publication: 12.10.20

ПЕЙРОНИ



АКТУАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ!

УНИКАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОТНОШЕНИИ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ

ПЕЙРОФЛЕКС



Активные компоненты комплекса ПЕЙРОФЛЕКС при курсовом приеме способствуют:

- Уменьшению размера фиброзной бляшки^{1,2,3}
- Замедлению прогрессирования искривления полового члена^{4,5}
- Уменьшению боли в активную фазу болезни Пейрони^{6,7,8}
- Профилактике искривления полового члена после травмы

SHPHARMA[®]
source of healing

www.shpharma.ru

1. Carson C.C. Tech. Urol. 1997. Vol. 3, № 3. P. 135–139 2. Hasche-Klünder R. Urologe. A. 1978. Vol. 17, № 4. P. 224–227 3. Weidner W. et al. Eur. Urol. 2005. Vol. 47, № 4. P. 530–536 4. ZARAFONETIS C.J., HORRAX T.M. J. Urol. 1959. Vol. 81, № 6. P. 770–772.
5. Scardino P.L., Scott W.W. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1949. Vol. 52, № 3. P. 390–396 6. Chesney J. Br J Urol. 1975. Vol. 47. P. 209–218.
7. Pryor J., Farrell C. Prog Reprod Biol Med. 1983. Vol. 9. P. 41–45 8. Devine C.J., Horton C. Semin Urol. 1987. Vol. 5. P. 251–261.

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.88.003.R.003360.09.19 от 16.09.2019.

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Для специалистов