



## 一种罕见的女性尿道癌的侵略性流动

## AGGRESSIVE COURSE OF A RARE TYPE OF URETHRAL CANCER IN WOMEN

© O.S. Streltsova, K.E. Yunusova, V.N. Krupin, V.V. Vlasov, A.S. Kuyarov

Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

For citation: Streltsova OS, Yunusova KE, Krupin VN, et al. Aggressive course of a rare type of urethral cancer in women. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(2):181-186. <https://doi.org/10.17816/uroved102181-186>

Received: 14.04.2020

Revised: 15.05.2020

Accepted: 19.06.2020

本文报告女性尿道癌的临床观察。原发性尿道癌很罕见，不到所有恶性肿瘤的1%。根据负责欧洲罕见癌症流行病学监测的组织（RARECARE），妇女的尿道癌发病率为0.6，男子为每年每100万人中有1.6例。一位56岁的病人，经组织学证实为尿道近端透明细胞腺癌，已观察了18个月。肿瘤的侵袭过程显示，这导致需要进行盆腔器官的前路切除。尿道原发性透明细胞腺癌的组织发生尚不完全清楚。不典型的外部定位所描述的病例提示，该癌症起源于尿道周围的皮肤腺体。对一种罕见的尿道肿瘤透明细胞腺癌展示，有助于积累有关其组织病理学和临床过程的知识，并提高任何专科医生在治疗尿道疾病时的肿瘤学警觉性。

**关键词：**尿道癌症；尿道腺癌；治疗尿道癌

The article provides a clinical case of urethral cancer in women. Primary urethral carcinomas are rare, less than 1% of all malignant tumors. According to the Rarecare Cancer Surveillance Agency for Europe (RARECARE), urethral cancer in women is 0.6 and 1.6 in men per 1 million people per year. A 56-year-old patient with histologically verified clear cell adenocarcinoma of the proximal urethra was monitored for 18 months. An aggressive course of the tumor process has been shown, which led to the need to perform anterior exenteration of the pelvic organs. The histogenesis of primary clear cell urethral adenocarcinoma has not been definitively determined. The atypical external localization in the described case suggests the periurethral origin of this cancerous tumor from the Skene's glands. The demonstration of a rare form of urethral cancer, clear cell adenocarcinoma, contributes to the accumulation of knowledge about its histopathology and clinical course, as well as increasing cancer alertness in the treatment of urethral diseases in doctors of any specialty.

**Keywords:** urethral cancer; urethral adenocarcinoma; treatment of urethral cancer.

## 简介

原发性尿道癌很罕见，不到所有恶性肿瘤的1%。根据负责欧洲罕见癌症流行病学监测的组织（RARECARE），妇女的尿道癌发病率为0.6，男子为每年每100万人中有1.6例[1,2]。通常，肿瘤发生在绝经期，75%的尿道癌患者年龄在50岁以上[3,4]，并慢性感染炎症、增生过程、憩室、尿道粘膜长期损伤是其发生的危险因素。

在女性尿道癌的组织学变异中，鳞状细胞癌占60%，而尿路上皮癌占20%，腺癌占10% [1,2]，根据 A. Trabelsi的研究，腺癌在女性所有类型的尿道癌中占29%，发生于尿道周围腺[4]。

与其他泌尿系恶性肿瘤相比，尿道癌的预后较差，这主要与肿瘤的发现较晚有关[3]。但尿道远段局限性肿瘤预后较好，而尿道近段肿瘤侵略性流动累及邻近器官（膀胱颈部、阴道、外阴）。有这种定位的5年生存率为20%[5]。

由于病理罕见，尿道癌的临床推荐仅在2013年由欧洲泌尿科医师协会发布[6]，同样的原因，直到最近，对于选择最合适的治疗方法，还没有明确的适应症[7,8]。

## 临床病例描述

V.患者，56岁，因尿频、不适和定期从尿道排出血化脓性分泌物而去找泌尿科医生。由妇科医生咨询。根据经阴道超声及双路检查诊断

为《尿道旁囊肿化脓》，2018年10月22日在泌尿科住院。根据膀胱超声检查（2018年10月26日）在膀胱颈部的投影，圆形地层呈不均匀的模糊轮廓，非均匀回声结构，大小可达 $30 \times 26$  mm，用彩色多普勒测得周围血流量，注射后膀胱残余尿量87.6 ml。2018年10月22日胸部荧光透视，无病理。相关病理：子宫小肌瘤。超声显示腹部器官和肾脏正常。2018年10月29日在手术室，当试图从阴道前壁组织中分离出尿道旁形成物（囊肿）时，从尿道外开口出现了带组织碎屑的出血排出物。行膀胱镜检查：膀胱黏膜干净，呈粉红色，口腔处于典型位置，裂隙状。在膀胱颈部区域，粘膜水肿，无光泽。当检查尿道时，有一个明显的静脉充盈，在中间三分之一在7点的常规刻度—溃疡/缺损高达3毫米，出血的来源。未检测到肿瘤组织。采用24ch切除器对膀胱颈部粘膜的平坦区域进行活检。尿道组织碎屑进行细胞学和组织学检查。2018年10月30日，行盆腔脏器磁共振成像（MRI），发现一致密弹性组织，厚为1.52厘米，在尿道投射处目视扩张（图1）。

2018年9月11日免疫组织化学检查与组织学检查结果：样本1（膀胱颈粘膜）—膀胱粘膜息肉样片段，覆盖尿路上皮，局灶性增生，粘膜下层有多个Brunn巢；样本2（尿道组织）—乳头状上皮形成的细胞具有开明的原生质，具有中度的细胞核多态性。免疫组织化学研究：与抗体对细胞角蛋白7和p53—阳性反应，对GATA 3—弱阳性反应。与抗体对雌激素、孕酮、PSA、细胞角蛋白20—阴性反应。结论：透明细胞腺

癌。对胃肠道进行研究：2018年11月15日纤维胃十二指肠镜检查—胃炎无明显萎缩迹象；幽门螺杆菌检测为阴性；2018年11月16日结肠镜检查未见组织病理。为切除肿瘤，患者再次住院，临床诊断：《尿道癌cT12N0M0》。实验室检测：尿液分析（2018年12月10日）—比重1025，蛋白1.0 g/L，视野内白细胞6-7-9，视野内红细胞5-9；尿液细菌学检查（2018年12月11日）—未检出细菌尿。2018年12月13日进行手术治疗。

**手术的进展。**术中发现尿道周围有一个致密弹性瘤（图2），其容易与周围组织分离。决定通过尿道切片切除肿瘤，保留膀胱颈部和尿道远端部分，并施加膀胱尿道造影。切除的肿瘤呈圆形，紧弹性形成，位于尿道切片周围（图3）。在宏观化合物上，尿道腔内没有可见的外生性生长，粘膜光亮，局部充血的。在切除手术材料时，可见一块面积为 $4 \times 3 \times 2$ 厘米的白色弹性肿瘤组织碎片，毗邻尿道层状切片面积为 $3 \times 2.5$ 厘米，厚0.2厘米。组织学研究的结果：在尿道的外表面，发现一种未成熟的小管-乳头状肿瘤，由原生质显露的细胞形成，具有细胞核多态性，具有透明细胞癌的结构，并向尿道肌肉层生长。尿道的粘膜充血，无肿瘤生长（图4）。因此，病理解剖阶段根据T—pT2的分级。患者于术后12天出院。出院时，小便失禁。患者开始用尿布。

2019年3月控制调查结果。患者抱怨小便失禁。磁共振成像显示腹腔和肾脏没有明显的病理形成。盆腔磁共振成像造影剂显示子宫内有一个 $1.4 \times 1.7$ 厘米的肌瘤，淋巴结病

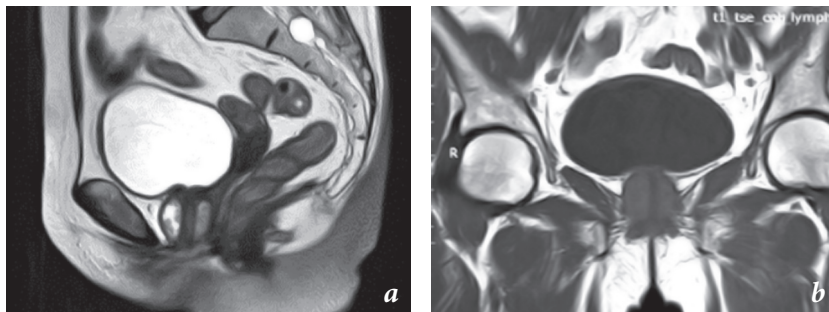


图1. V.患者，56岁，盆腔器官磁共振成像：a—正面投影，b—矢状面投影。肿瘤位于尿道周围，轮廓清晰

Fig. 1. MRI images of the pelvic organs of patient V, 56 y. o.: a — frontal projection, b — sagittal projection. A tumor with a clear outline is located around the urethra

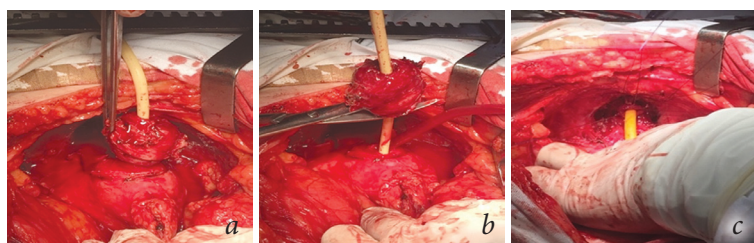


图2. 手术的进展。尿道周围肿瘤的隔离(a)，切除肿瘤(b)保留膀胱颈部及尿道远端(c)

Fig. 2. The progress of the operation. Isolation of a tumor located around the urethra (a), excision of the tumor (b) with preservation of the neck the bladder and the distal part of the urethra (c)

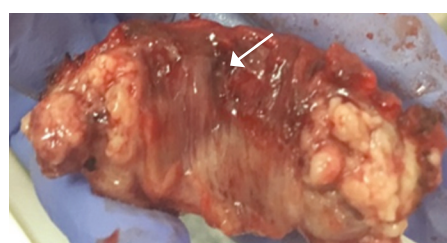


图3. 宏观化合物尿道纵向切开,尿道切片周围可见浅肿瘤团块和粘膜溃疡灶(箭头示)

Fig. 3. Macropreparations. The urethra is dissected lengthwise, light tumor masses are visible around the urethral fragment and a lesion of ulceration of the mucous membrane (indicated by an arrow)

变: 双侧7mm大小的阻塞性淋巴结被认为是反应性的。患者按计划住院治疗,以纠正尿失禁。2019年03月28日在手术室检查中发现尿道狭窄。进行内部光学尿道切开术与切除活检尿道粘膜。组织学研究的结果: 结缔组织切片,无被复上皮,无肿瘤生长。由于家庭问题,患者出院,直到2019年8月才出现体检,当磁共振成像(2019年08月22日)显示一个大的肿瘤进程在膀胱颈部包括阴道前壁。2019年09月03日行前盆腔脏器除去术、淋巴结清除术及双侧输尿管皮肤造口术。

组织学检查发现子宫肌层外部、子宫浆膜、峡部、宫颈、卵巢、输卵管微灶生长腺乳头状结构的透明细胞腺癌,在每个定位的肿瘤栓子在许多淋巴管和单独的血管腔。在膀胱中,肿瘤在整个壁厚的地方生长,包括粘膜。4个取材淋巴结均有癌转移,即透明细胞腺癌持续生长,发芽至泌尿生殖球器官并有转移。

患者在肿瘤学家的监督下进行治疗。开始了化疗治疗。

## 讨论

不典型的外部定位所显示的病例提示,该癌症起源于尿道周围的皮肤腺体。认为原发性尿道腺癌的组织学结构通常为粘液腺癌或宫颈内腺癌。较少见的是透明细胞腺癌,其组织学结构与透明细胞子宫内膜癌相似。在组织形态学上,这些肿瘤具有管状、乳头状和/或固体结构,由具有透明细胞质的细胞组成,通常具有显著的核多态性和大量的有丝分裂[9]。在本例中,透明细胞腺癌呈腺乳头状结构。同时,透明细胞癌的组织结构特征并不影响预后。由于疾病在任何情况下的侵袭性行为,都是不利的[10]。尿道原发性透明细胞腺癌的组织发生尚不完全清楚。有假设认为透明细胞腺癌可能起源于憩室[8]、尿道上皮腺上皮化生灶[9]、Muller残基[11,12]和尿道周腺[4,13]。女性尿道癌通常表现为主诉尿道出血、下尿路症状

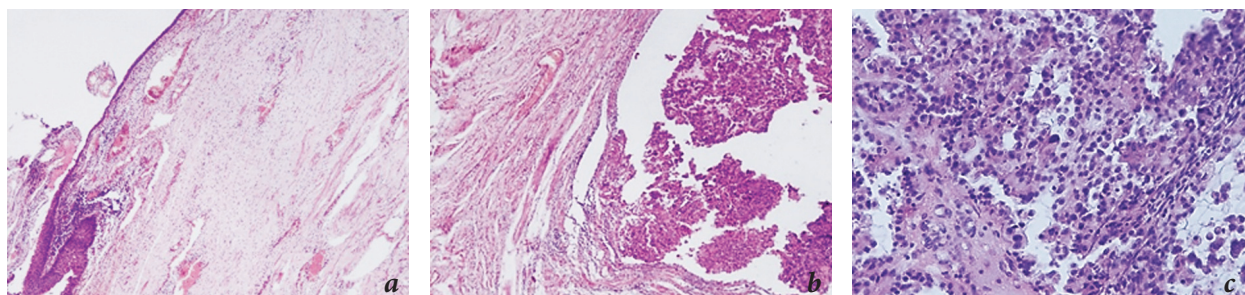


图4. 尿道肿瘤的组织制剂: a—尿道的粘膜,肿瘤不生长(苏木精和伊红染色,放大40倍); b—浸润性生长于尿道外层的透明细胞癌(苏木精和伊红染色,放大100倍); c—尿道的透明细胞癌(苏木精和伊红染色,放大200倍)

Fig. 4. Histological preparations of the urethra with a tumor: a - the mucous membrane of the urethra, there is no tumor growth (stain hematoxylin-eosin,  $\times 40$ ); b - clear cell carcinoma with invasive growth in the outer layers of the urethra (stain hematoxylin-eosin,  $\times 100$ ); c - clear cell carcinoma of the urethra (stain hematoxylin-eosin,  $\times 200$ )

的存在,可触摸的形成或在尿道硬结。要确定《尿道癌》的诊断,必须确认外阴和阴道肿瘤;尿道炎性疾病和良性形成,尿道旁囊肿,尿道黏膜丢失,伴阴道壁下降。在所述的临床观察中,最初的诊断为《尿道旁囊肿》,这是由于该病的临床表现相似和门诊医生缺乏肿瘤学警惕性的结果,显然是因为尿道癌的检出很少。

直到最近,对于尿道癌患者的治疗还没有统一的建议。经俄罗斯联邦卫生部批准的俄罗斯临床指南仅于2019年发布[14]。在欧洲泌尿科医师协会的建议中,晚期尿道肿瘤在男性可以通过外科手术或在女性可以通过放射疗法成功治疗。在患有局部尿道癌的妇女中,最有效的方法是原发性激进的尿道切除术,将两侧海绵体肌的尿道周围组织以及远端至耻骨联合以及膀胱颈部所有邻近软组织切除[15,16]。同时,在体积切除、电切除、激光汽化疗法或凝固肿瘤、尿道圆形切除术等局限性小肿瘤的手术治疗中,也不否认器官保留方法[14]。在演示的病例中,手术干预的保存器官的体积(考虑到肿瘤形成圆形,弹性均匀,术中容易与周围组织隔离),并愿望保持下尿路的完整和功能,结果是一个错误,没有考虑到一种罕见的形态类型的肿瘤,预后相对不好。病人的肿瘤进展迅速,肿瘤栓子在淋巴系统的最大扩散。

S.R. Rane [17]分析了这例透明细胞尿道腺癌,重视组织病理学知识的重要性,结合肿瘤的《行为》,容易迅速复发,远处转移,晚期预后不良。

## 结论

提出的一个罕见的尿道肿瘤的侵袭过程—透明细胞腺癌。该示范旨在提高妇科医生、泌尿科医生和外科医生的肿瘤学警觉性。

作者感谢下诺夫哥罗德地区国家预算医疗保健机构Nizhni Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko的第一泌尿科主任Mark Viktorovich Mamonov。

## 参考文献

- Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-2511. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.08.008>.
- Visser O, Adolfsson J, Rossi S, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):456-464. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.031>.
- Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology*. 2006;68(6):1164-1168. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2006.08.1057>.
- Trabelsi A, Abdelkrim SB, Rammeh S, et al. Clear cell adenocarcinoma of a female urethra: A case report and review of the literature. *N Am J Med Sci*. 2009;1(6):321-323. 3364636.
- Champ CE, Hegarty SE, Shen X, et al. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: a population-based analysis. *Urology*. 2012;80(2):374-381. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2012.02.058>.
- Gakis G, Witjes JA, Comperat E, et al. EAU guidelines on primary urethral carcinoma. *Eur Urol*. 2013;64(5):823-830. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.044>.
- Рич Д.П., Д'Амико Э.В. Онкоурология. — М.: Бином, 2011. — 896с. [Rich DP, D'Amiko EV. Onkourologiya. Moscow: Binom; 2011. 896 p. (In Russ.)]
- Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2017. — М.: Медфорум, 2017. — 1224 с. [Clinical recommendations of the European Association of Urology, 2017. Moscow: Medforum, 2017. 1224 p. (In Russ.)]
- Ball RY. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. *Histopathology*. 2005;46(5):586-586. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02096.x>.
- Mehra R, Vats P, Kalyana-Sundaram S, et al. Primary urethral clear-cell adenocarcinoma: comprehensive analysis by surgical pathology, cytopathology, and next-generation sequencing. *Am J Pathol*. 2014;184(3):584-591. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.11.023>.
- Weng WC, Wang CC, Ho CH, et al. Clear cell carcinoma of female urethral diverticulum — a case report. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(8):489-491. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.07.018>.
- Satyanarayan A, Redd L, Dyer A, et al. Adenocarcinoma of the urethra with mucinous features. *Rev Urol*. 2015;17(1):38-41. 4444775.
- Scantling D, Ross C, Jaffe J. Primary clear cell adenocarcinoma of a urethral diverticulum treated with multidisciplinary robotic anterior pelvic exenteration. *Case Rep Med*. 2013;2013:387591. <https://doi.org/10.1155/2013/387591>.
- legalacts.ru [интернет]. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «Рак уретры» (утв. Минздравом России). 2020 [доступ от 19.05.2020]. Доступ по ссылке: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-rak-uretry-utv-minzdravom-rossii/> [legalacts.ru [Internet]. Ministerstvo zdravookhraneniya RF. Klinicheskie rekomendatsii "Rak uretry"

- (utv. Minzdravom Rossii). 2020 [cited 19 May 2020]. Available from: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-rak-uretry-utv-minzdravom-rossii/> (In Russ.)
15. Hohenberger P, Kasper B. Die International Rare Cancers Initiative. *Forum*. 2017;32(1):26-31. <https://doi.org/10.1007/s12312-016-0210-x>.
16. Karnes RJ, Breau RH, Lightner DJ. Surgery for urethral cancer. *Urol Clin North Am*. 2010;37(3):445-457. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2010.04.011>.
17. Rane SR, Ghodke AN, Vishwasrao S. Clear Cell Adenocarcinoma of Female Urethra. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7): ED01-ED02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25261.10127>.

*Information about the authors:*

**Olga S. Streltsova** – Doctor of Medical Science, Professor, Department of Urology named after E.V. Shakhov. Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: [strelzova\\_uro@mail.ru](mailto:strelzova_uro@mail.ru).

**Katerina E. Yunusova** – Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy. Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: [katyayunusova@yandex.ru](mailto:katyayunusova@yandex.ru).

**Valentin N. Krupin** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Urology named after E.V. Shakhov. Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: [vn.krupin@mail.ru](mailto:vn.krupin@mail.ru).

**Vasily V. Vlasov** – Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of Urology named after E.V. Shakhov. Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: [urolog.75@mail.ru](mailto:urolog.75@mail.ru).

**Anton S. Kuyarov** – Student. Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: [kuyarov.anton@mail.ru](mailto:kuyarov.anton@mail.ru).