



АГРЕССИВНОЕ ТЕЧЕНИЕ РЕДКОГО ВИДА РАКА УРЕТРЫ У ЖЕНЩИНЫ

© О.С. Стрельцова, К.Э. Юнусова, В.Н. Крупин, В.В. Власов, А.С. Куяров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород

Для цитирования: Стрельцова О.С., Юнусова К.Э., Крупин В.Н., и др. Агрессивное течение редкого вида рака уретры у женщины // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 181–186. <https://doi.org/10.17816/uroved102181-186>

Поступила: 14.04.2020

Одобрена: 15.05.2020

Принята к печати: 19.06.2020

В статье приведено клиническое наблюдение рака уретры у женщины. Первичные карциномы уретры редки, менее 1 % всех злокачественных опухолей. По данным организации, осуществляющей эпидемиологический надзор за редкими видами рака в Европе (RARECARE), частота рака уретры у женщин составляет 0,6, а у мужчин — 1,6 случаев на 1 млн человек в год. Под наблюдением в течение 18 мес. находится 56-летняя пациентка с гистологически верифицированной светлоклеточной аденокарциномой проксимального отдела уретры. Показано агрессивное течение опухолевого процесса, приведшее к необходимости выполнения передней экзентерации органов малого таза. Гистогенез первичной светлоклеточной аденокарциномы уретры окончательно не определен. Нетипичная наружная локализация в описываемом случае позволяет предположить периуретральное происхождение этой раковой опухоли из скениевых желез. Демонстрация редкой формы рака уретры, светлоклеточной аденокарциномы, способствует накоплению знаний о ее гистопатологии и клиническом течении, а также повышению онкологической настороженности при лечении заболеваний уретры у врачей любой специальности.

Ключевые слова: рак уретры; аденокарцинома уретры; лечение рака уретры.

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

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.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные карциномы уретры редки, менее 1 % всех злокачественных опухолей. По данным организации, осуществляющей эпидемиологический надзор за редкими видами рака в Европе (RARECARE), частота рака уретры у женщин составляет 0,6, а у мужчин — 1,6 случаев на 1 млн человек в год [1, 2]. Обычно опухоль развивается в периоде постменопаузы, 75 % больных раком

уретры старше 50 лет [3, 4], а факторами риска ее возникновения являются хронические инфекционно-воспалительные, пролиферативные процессы, дивертикулы, длительная травматизация слизистой оболочки уретры.

Среди гистологических вариантов рака уретры у женщин превалирует плоскоклеточная карцинома (60 %) по сравнению с редко встречающейся уротелиальной карциномой (20 %) и очень редко

встречающейся аденокарциномой (10 %) [1, 2], хотя, по данным A. Trabelsi et al., аденокарцинома составляет 29 % всех видов рака уретры у женщин и возникает из периуретральных желез [4].

По сравнению с другими злокачественными новообразованиями мочевыводящих путей, прогноз для рака уретры неблагоприятный, что в значительной степени связано с поздним выявлением опухоли [3]. Однако локализованные опухоли дистального сегмента уретры имеют относительно благоприятный прогноз, в то время как опухоли проксимального ее сегмента имеют агрессивное течение с вовлечением в процесс соседних органов (шейки мочевого пузыря, влагалища и вульвы). Пятилетняя выживаемость при этой локализации составляет 20 % [5].

В связи с редкостью патологии клинические рекомендации по раку уретры были опубликованы Европейской ассоциацией урологов лишь в 2013 г. [6], по этой же причине до последнего времени не было четких показаний к выбору наиболее подходящего метода лечения [7, 8].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Больная В., 56 лет, обратилась к урологу с жалобами на учащенное мочеиспускание, дискомфорт и периодические кровянисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала. Консультирована гинекологом. На основании данных трансвагинального ультразвукового исследования и бимануального исследования с диагнозом «парауретральная киста, нагноение» 22.10.18 была госпитализирована в урологическое отделение. По данным ультразвукового исследования мочевого пузыря (26.10.18) в проекции шейки мочевого пузыря выявлено округлое гипоэхогенное образование с неровными нечеткими контурами, неоднородной эхоструктурой размерами до 30 × 26 мм, при цветном до-

плеровском картировании лоцируется периферический кровоток, в мочевом пузыре после микции объем остаточной мочи — 87,6 мл. Флюорограмма органов грудной клетки от 22.10.2018 без патологии. Сопутствующая патология: миома матки небольших размеров. Органы брюшной полости и почки по данным ультразвукового исследования в норме. 29.10.2018 в условиях операционной при попытке выделения парауретрального образования (кисты) из тканей передней стенки влагалища из наружного отверстия уретры появилось геморрагическое отделяемое с тканевым детритом. Выполнена цистуретроскопия: слизистая оболочка мочевого пузыря чистая, розовая, устья в типичном месте, щелевидные. В области шейки мочевого пузыря слизистая оболочка отечная, тусклая. При осмотре уретры отмечается выраженное венозное полнокровие, в средней трети на 7 часах условного циферблата — изъязвление/дефект до 3 мм, источник скудного кровотечения. Опухолевой ткани не выявлено. Резектоскопом 24 Ch выполнена биопсия плоской зоны слизистой оболочки из области шейки мочевого пузыря. Тканевой детрит из уретры направлен на цитологическое и гистологическое исследование. 30.10.2018 выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза, обнаружена плотно-эластичная ткань толщиной 1,5-2 см, визуально разрастающаяся в проекции уретры (рис. 1).

Результаты гистологического исследования с иммуногистохимическим исследованием от 09.11.2018: образец 1 (слизистая шейки мочевого пузыря) — полиповидный фрагмент слизистой мочевого пузыря, покрытый уротелием с очаговой гиперплазией, с наличием в подслизистом слое множественных гнезд Брунна; образец 2 (ткань из уретры) — папиллярное эпителиальное образование из клеток с просветленной протоплазмой, с умеренно

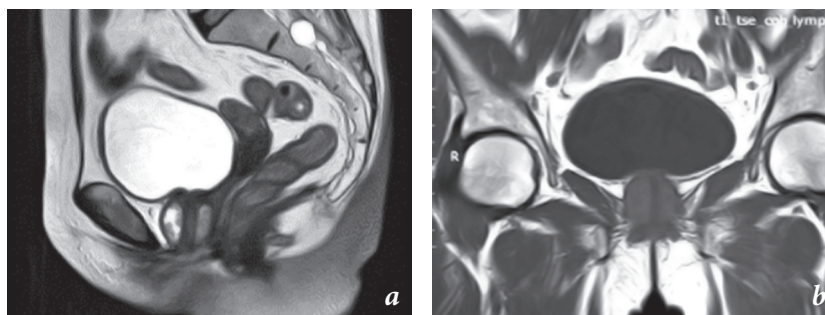


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза пациентки В., 56 лет: *a* — фронтальная проекция, *b* — сагиттальная проекция. Опухоль с четкими очертаниями расположена вокруг уретры

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

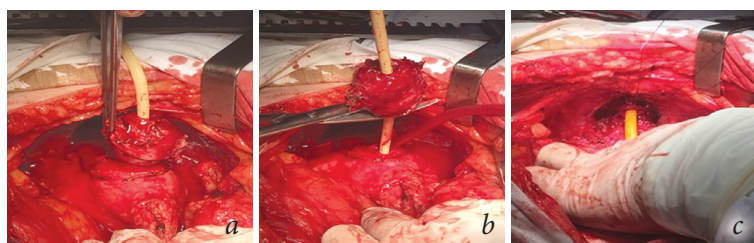


Рис. 2. Ход операции. Выделение опухоли, расположенной вокруг уретры (а), иссечение опухоли (б) с сохранением шейки мочевого пузыря и дистальной части уретры (с)

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)



Рис. 3. Макропрепарат. Уретра рассечена вдоль, видны светлые опухолевые массы вокруг фрагмента уретры и очаг изъязвления слизистой оболочки (указан стрелкой)

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)

выраженным клеточно-ядерным полиморфизмом. Иммуногистохимическое исследование: реакция с антителами к цитokerатину 7 и p53 — положительная, к GATA 3 — слабо положительная. Реакция с антителами к эстрогену, прогестерону, PSA, цитокератину 20 — отрицательная. Заключение: светлоклеточная аденокарцинома. Проведено исследование желудочно-кишечного тракта: 15.11.18 фиброгастродуоденоскопия — гастрит без видимых признаков атрофии; тест на *Helicobacter pylori* отрицательный; 16.11.18 колоноскопия — органической патологии не выявлено. Для удаления опухоли больная повторно госпитализирована, клинический диагноз: «рак уретры cT1-2N0M0». Лабораторные исследования: общий анализ мочи (10.12.2018) — удельный вес 1025, белок 1,0 г/л, лейкоциты 6–7–9 в поле зрения, эритроциты 5–9 в поле зрения; бактериологическое исследование мочи (11.12.18) — бактериурия не выявлена. 13.12.2018 проведено оперативное лечение.

Ход операции. Интраоперационно выявлена плотно-эластичная опухоль вокруг уретры (рис. 2), которая была легко выделена из окружающих тканей. Принято решение выполнить иссечение опухоли с фрагментом уретры с сохранением шейки

мочевого пузыря и дистальной порции уретры с наложением цистоуретроанастомоза. Удаленная опухоль представляла собой образование округлой формы, туго-эластичное, располагающееся вокруг фрагмента уретры (рис. 3). На макропрепарате визуально экзофитный рост в просвете уретры отсутствует, слизистая оболочка блестящая, очагово гиперемирована. При вырезке операционного материала описан фрагмент эластичной белесоватой опухолевой ткани размерами 4 × 3 × 2 см с прилежающим пластинчатым участком уретры размерами 3 × 2,5 см, толщиной 0,2 см. Результат гистологического исследования: по наружной поверхности уретры обнаружены папиллярные разрастания незрелой опухоли тубулярно-папиллярного строения из клеток с просветленной протоплазмой, с наличием клеточно-ядерного полиморфизма, имеющей строение светлоклеточной карциномы, с врастанием в мышечный слой уретры. Слизистая оболочка уретры с полнокровием, без роста опухоли (рис. 4). Таким образом, патологоанатомическая стадия по градации Т — pT2. Пациентка выписана из стационара на 12-й день после операции. На момент выписки мочу не удерживала. Начала пользоваться памперсами.

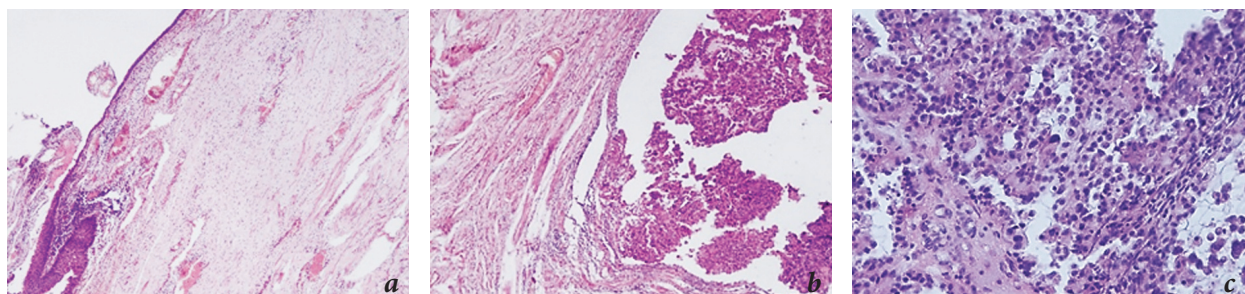


Рис. 4. Гистологические препараты уретры с опухолью: а — слизистая оболочка уретры, роста опухоли нет (окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×40); б — светлоклеточная карцинома с инвазивным ростом в наружных слоях уретры (окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×100); в — светлоклеточная карцинома уретры (окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×200)

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, ×40); b — clear cell carcinoma with invasive growth in the outer layers of the urethra (stain hematoxylin-eosin, ×100); c — clear cell carcinoma of the urethra (stain hematoxylin-eosin, ×200)

Результаты контрольного обследования в марте 2019 г. Жалобы на недержание мочи. По данным МРТ брюшной полости и почек с контрастированием патологических образований не выявлено. При МРТ малого таза с контрастированием выявлен миоматозный узел в матке размерами 1,4 × 1,7 см и лимфаденопатия: запирательные лимфатические узлы с обеих сторон размерами до 7 мм, были расценены как реактивные. Пациентка была госпитализирована в плановом порядке с целью коррекции недержания мочи. 28.03.19 при осмотре в условиях операционной выявлена стриктура уретры. Выполнена внутренняя оптическая уретротомия со щипковой биопсией слизистой оболочки уретры. Результат гистологического исследования: фрагменты соединительной ткани без покровного эпителия, роста опухоли нет. В связи с семейными проблемами пациентка была выписана и на осмотр явилась лишь в августе 2019 г., когда по МРТ (22.08.19) был выявлен обширный опухолевый процесс в области шейки мочевого пузыря с вовлечением передней стенки влагалища. 03.09.19 выполнена передняя экзентерация малого таза, лимфодиссекция, двухсторонняя уретерокутанеостомия.

При гистологическом исследовании обнаружен рост светлоклеточной аденокарциномы железисто-папиллярного строения в наружных отделах миометрия, в серозной оболочке матки, в истмусе, шейке матки, микроочаги роста в яичниках, маточных трубах, с наличием в каждой локализации опухолевых эмболов в просветах многих лимфатических и отдельных кровеносных сосудов. В мочевом пузыре — рост карциномы местами на всю толщину стенки, включая слизистую оболочку. Во всех четырех взятых лимфоузлах запирательной ямки обнаружены метастазы карциномы, то есть имел место продолженный рост светлоклеточной аденокарциномы с прорастанием в органы урогенитальной сферы и метастазированием.

Пациентка направлена под наблюдение к онкологом. Начато химиотерапевтическое лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нетипичная наружная локализация в демонстрируемом случае позволяет предположить периуретральное происхождение этой раковой опухоли из скиниевых желез. Считают, что по гистологическому строению первичная аденокарцинома мочеиспускательного канала обычно представлена аденокарциномой муцинозного или эндоцерви-

кального типов. Реже встречается светлоклеточная аденокарцинома, сходная по гистологическому строению со светлоклеточной карциномой эндометрия. Гистоморфологически эти опухоли имеют тубулокистозную, папиллярную и/или солидную архитектуру и состоят из клеток с просветленной цитоплазмой, как правило, со значительным ядерным полиморфизмом и многочисленными митозами [9]. В представленном случае светлоклеточная аденокарцинома имела железисто-папиллярное строение. В то же время особенности гистологического строения светлоклеточной карциномы не влияют на прогноз. В связи с агрессивностью поведения в любом случае он неблагоприятный [10]. Гистогенез первичной светлоклеточной аденокарциномы уретры окончательно не определен. Существуют гипотезы, что светлоклеточная аденокарцинома может происходить из дивертикула [8], очагов железистой метаплазии уротелия [9], мюллеровых остатков [11, 12], периуретральных желез [4, 13]. Рак уретры у женщин проявляется, как правило, жалобами на уретральное кровотечение, наличием симптомов со стороны нижних мочевых путей, пальпируемым образованием или уплотнением в области уретры. Для установления диагноза «рак уретры» необходима верификация с опухолями вульвы и влагалища; воспалительными болезнями и доброкачественными образованиями уретры, парауретральными кистами, выпадением слизистой оболочки мочеиспускательного канала в сочетании с опущением влагалищных стенок. В описываемом клиническом наблюдении исходно установлен диагноз «парауретральная киста», что явилось результатом сходства клинической картины заболевания и отсутствия онконастороженности амбулаторных врачей, видимо, в связи с редкостью выявления рака уретры.

Единых рекомендаций по тактике лечения больных раком уретры до последнего времени не было. Российские клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения РФ, опубликованы только в 2019 г. [14]. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов определено, что опухоли дистального отдела уретры на поздних стадиях можно успешно лечить с помощью хирургического метода у мужчин или лучевой терапии у женщин. У женщин с локализованным раком уретры наиболее эффективным подходом является первичная радикальная уретроэктомия с удалением всей периуретральной ткани от буль-

бокавернозных мышц с обеих сторон и дистально до лобкового симфиза и шейки мочевого пузыря со всеми прилегающими мягкими тканями [15, 16]. В тоже время не отрицается органосохранный подход в хирургическом лечении в объеме иссечения, электроэксцизии, лазерной вапоризации или коагуляции опухоли, циркулярной резекции мочеиспускательного канала при локализованных опухолях небольших размеров [14]. В демонстрируемом случае органосохранный объем оперативного вмешательства (учитывая округлую форму образования, эластичную консистенцию, легкое выделение опухоли из окружающих тканей в процессе операции), а также желание сохранить целостность и функцию нижних мочевыводящих путей, был ошибкой, не был учтен редкий морфологический тип опухоли с относительно неблагоприятным прогнозом. У пациентки возникла быстрая прогрессия опухолевого процесса с максимальным распространением опухолевых эмболов по лимфатической системе.

S.R. Rane et al. [17], анализируя подобный случай светлоклеточной аденокарциномы уретры, обращают внимание на важность знаний гистопатологии в совокупности с «поведением» такой опухоли, поскольку она склонна к быстрому рецидивированию, отдаленному метастазированию, а прогноз в запущенных случаях неблагоприятный.

ВЫВОД

Представлен случай агрессивного течения редкой опухоли уретры — светлоклеточной аденокарциномы. Демонстрация нацелена на повышение онкологической настороженности у врачей гинекологов, урологов, хирургов.

Авторы выражают благодарность заведующему 1-м урологическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Марку Викторовичу Мамонову.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.urology.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.urology.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.)]
- 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>.

Сведения об авторах:

Ольга Сергеевна Стрельцова — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова. ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: strelzova_uro@mail.ru.

Катерина Эдуардовна Юнусова — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии. ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: katyayunusova@yandex.ru.

Валентин Николаевич Крупин — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии им. Е.В. Шахова. ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: vn.krupin@mail.ru.

Василий Валентинович Власов — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии им. Е.В. Шахова. ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: urolog.75@mail.ru.

Антон Сергеевич Куяров — студент. ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: kuyarov.anton@mail.ru.

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.

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.

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.

Vasilii 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.

Anton S. Kuyarov — Student. Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: kuyarov.anton@mail.ru.