

# Primaarne kusitivähk – kirjanduse lühiülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Maris Niibek<sup>1</sup>, Martin Kivi<sup>2</sup>

Eesti Arst 2018;  
97(9):502–505

Saabunud toimetusse:  
27.05.2018  
Avaldamiseks vastu võetud:  
02.07.2018  
Avaldatud internetis:  
27.10.2018

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkond,  
<sup>2</sup> Ida-Tallinna Keskhaigla uroloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:  
Maris Niibek  
niibekmaris@hotmail.com

Võtmesõnad:  
primaarne kusitivähk,  
uretrektoomia, haigusjuht

58aastane naine pöördus günekoloogi vastuvõtule valutü sõlmekesega kubemes. Lümfisõlme biopsial oli tegemist lamerakulise vähi metastaasiga, mille algkollet ei leitud. Onkoloogide konsiiliumi otsusel määrati vaagnapiirkonna regionaalsete lümfisõlmede kiiritusravi. Umbes aasta pärast esmast visiiti avastati regulaarsel günekoloogilisel kontrollil patsiendi kusiti avas polüüpjas moodustis, mille histoloogiline uuring kinnitas lamerakulise vähi diagnoosi. Uretrektoomia järel rajatud epitsüstostoom põhjustas patsiendil kusepõie väljakannatamatut ärritust, mistõttu tehti tsüstektomia ja rajati Brickeri juha uriini eemaldamiseks. Primaarne kusitivähk on väga harva esinev urotraktilikasvaja, mille sümptomite varieeruva väljenduse tõttu võib olla haigus raskesti diagnoositav.

Primaarset kusitivähki (PUC – *primary urethral carcinoma*) defineeritakse kui esmaselt avastatud ureetra kartsinoomi, mis pole tekkinud mõne teise urotraktilikasvaja järel. Sekundaarselt esineb mõne teise kuseteedekasvaja retsidiivina ureetra kartsinoomi kõige sagedamini põievähi korral pärast radikaalset tsüstektomiat. PUCst moodustab 54–65% uroteliaalne ehk transitoorakuline kartsinoom, 16–22% lamerakuline kartsinoom ning 10–16% adenokartsinoom (1).

PUC on harva esinev, moodustades alla 1% kõikidest maliigsetest kasvajatest. 2008. aastal oli 27-s Euroopa riigis ureetravähi diagnoosiga 4292 patsienti. Hinnanguliselt esineb Euroopas 655 uut juhtu aastas (2). Meestel esineb PUCd rohkem kui naistel: Põhja-Ameerikas hinnanguliselt meestel 4,3 juhtu ja naistel 1,5 juhtu ühe miljoni inimese kohta. Histoloogilistest alavormidest esineb meestel kõige sagedamini uroteliaalset kartsinoomi, naistel adenokartsinoomi. Naistel leitakse kasvaja sagedamini juba lokaalselt või regionaalselt levinud staadiumis, samuti on neil kasvaja tihti madalama diferentseerumisastmega (ingl *high grade*) (3). Haigestumine on suurim 75–84aastaste seas (4).

PUC riskiteguriteks on meestel ureetra striktuur, krooniline ureetra ärritus (vahelduv kateteriseerimine, uretroplastika), krooniline uretriit, väline kiiritusravi, eesnäärme brahhüteraapia (sisemine- ehk lähikiiritusravi). Naistel on peamised riski-

tegurid ureetra divertiikulid ning korduvad urotraktiinfektsioonid (1). Samuti on leitud seoseid inimese papilloomiviiruse (ingl *human papillomavirus* e HPV) infektsiooni ja lamerakulise uretrakartsinoomi vahel (5).

Keskmine 1 aasta elulemus ureetravähi korral on 71% (1), 5 ja 10 aasta elulemus vastavalt 46 ja 31% (3). Elulemus sõltub diagnoosimise hetkel olevast tuumori diferentseerumisastmest, staadiumist, suuruselt, histoloogilisest leiust, regionaalsete lümfisõlmede haaratusest ja kaugmetastaside olemasolust. Halvema prognoosiga seotud tegurid on vanus üle 65 eluaasta, must rass, tuumori proksimaalne lokaliseerimine ja kaasuv põievähk (1). Histoloogilistest vormidest on adenokartsinoom naistel seotud suurema suremusega, meestel on vastupidi adenokartsinoom suhteliselt soodsa prognoosiga (3). Samuti sõltub elulemus raketatava ravi ulatusest ja radikaalsusest (1).

## DIAGNOOSIMINE

Sümptomid nagu hematuuria ning verine eritis kusitist esinevad kuni 62%-l patsientidest. Esimeste kliiniliste sümptomite avaldumisel on vähk 45–57%-l patsientidest juba lokaalselt levinud staadiumis. Haiguse progresseerumisel võib välja kujuneda uretraalne mass, uriini voolutakistus, valud vaagnapiirkonnas, uretrokutaanne fistel, abstsess, düspareuunia, korduvad urotraktiinfektsioonid (1, 6). Suurenenud regionaalsed lümfisõlmed on sageli viide juba metastaseerunud haigusele (1). Diferent-

siaaldiagnostiliselt tuleks silmas pidada ka teisi kasvajaid, mis võivad metastaseeruda vaagnapiirkonna regionaalsesse lümfisõlmedesse, sealhulgas anaal-, pärasoole- ja põievähki, naistel lisaks emakakaela, munasarja, tupe ja *vulva* pahaloomulisi kasvajaid ning meestel *prostate*-kartsinoomi (7).

PUC kahtluse korral peaks läbivaatus meestel hõlmama välissuguelundite ning digitaalset pärasoole ja eesnäärme palpatsiooni, et hinnata tihedate kollete või masside olemasolu (8). Naistel peaks läbivaatus sisaldama günekoloogilist läbivaatust ning ureetra palpatsiooni. Metastaatiliste lümfisõlmede avastamiseks tuleb palpeerida bilateraalselt kubeme lümfisõlmi (9). Nimelt toimub ureetra proksimaalse osa lümfaatilise drenaaži välimistesse ja sisemistesse iliakaalsetesse ja obturatoorsetesse lümfisõlmedesse, ureetra distaalse osa drenaaži kubeme pindmistesse ja süvalümfisõlmedesse (1, 10).

Uretrotsüstoskoopiaal saab hinnata kasvaja ulatust, lokalisatsiooni ning teha biopsiat. Samuti võimaldab see välistada kaasuva pöietuumori olemasolu (8). Magnetresonantstomograafiat (MRT) peetakse kõige sobilikumaks ureetravähi algkolde levikuulatuse, suuruse ja edaspidi ka ravivastuse hindamiseks. Regionaalsete lümfisõlmede haaratuse hindamiseks sobib nii MRT kui ka kompuutertomograafia (KT), kaugmetastaaside hindamiseks KT (1).

## RAVI

Ureetravähi ravi sõltub eelkõige patsiendi soost, kasvaja täpsest asukohast ning kasvaja staadiumist. Varajaste staadiumite korral on peamiseks ravimeetodiks kirurgiline ravi, hilisemate staadiumite korral lisanduvad kiiritus- ja keemiaravi.

Meestel on kuldstandardiks distaalse PUC korral totaalne või osaline penektoomia, sõltuvalt sellest, kas suudetakse säilitada piisavalt peenise pikkust koos kasvavabade resektsioonijoonetega (10). Distaalne uretrektoomia on peamiseks alternatiiviks peenise amputatsioonile lokaalse distaalse ureetravähi korral, andes funktsionaalselt parema tulemuse ning elukvaliteedi (11). Ureetra eesnäärme osa mitteinvasiivse uroteliaalse vähi ning *carcinoma in situ* korral on ureetrat säästvaks meetodiks transuretraalne resektsioon koos sellejärgse *Bacillus Calmette-Guérin*'i (BCG) immunoteeraapiaga (1). Intravesikaalset BCG-teraapiat

on kasutatud mitteinvasiivse põievähi ravis rohkem kui 30 aastat (12). Patsientidel, kellele esineb lisaks ka *prostate* näärmete ja strooma haaratus, on tsüstoprostatektoomia koos vaagna lümfadenektoomiaga nii primaarseks ravivõimaluseks kui ka BCG-teraapia ebaõnnestumise järel kasutatavaks meetodiks (1).

Naistel on peamiseks kirurgiliseks raviviisiks radikaalne uretrektoomia koos periuretraalsete kudede eemaldamisega (1). Distaalse ureetravähi korral, kui intraoperatiivselt suudetakse tagada kasvavabade resektsioonijooned, on võimalik rakendada ka ureetrat säästvat operatsiooni (lokaalne ekstsioon, transuretraalne resektsioon, distaalne uretrektoomia) eesmärgiga säilitada alumise urotakti terviklikkus ja funktsioon (1, 10). Siiski on täheldatud, et 22–60%-l patsientidest tekib 12–14 aasta jooksul lokaalne retsidiiv (13).

Lümfisõlmedesse metastaseerunud ureetravähi korral on ravimeetoditeks regionaalsete lümfisõlmede eemaldamine, radioterapia ning kemoterapia. Kuigi hetkel puudub kindel tõendus profülaktiliseks regionaalseks lümfadenektoomiaks ning soovitatakse esmalt nn vahimeeslümfisõlmede biopsiat, siis madalalt diferentseerunud T1- või suurem kasvaja võib olla üheks profülaktilise lümfadenektoomia näidustuseks (8).

Radioterapia pole meestel monoterapiana seni häid tulemusi näidanud (10). Naistel on peamiseks ravi edukust määravaks teguriks pigem tuumori ulatus kui radioterapia tüüp (väline kiiritusravi, brachüteraapia) (1). Näiteks saavutati 5aastane lokaalne kontroll 86 patsiendist 74%-l, kui tuumor haaras vaid osa ureetrast, ning 48%-l, kui tuumor haaras ureetrat terviklikult (10). Naiste puhul võib radioterapia olla alternatiiviks kirurgilisele ravile, kuid tuleb arvesse võtta kiiritusravi võimalikke tüsistusi nagu ureetra stenoos, fistuli formeerumine, nekroos, tsüstiit ja hemorraagia (1).

Neoadjuvantne keemiaravi on näidanud paremaid tulemusi kui adjuvantne kemoterapia või kemoterapia monoterapiana. Näiteks on leitud, et tsisplatiinipõhine operatsioonieelne keemiaravi parandab elulemust lokaalselt levinud uroteliaalse vähiga haigetel ning on seotud väiksema progressiooniriskiga kui adjuvantne keemiaravi. Lokaalselt levinud lamerakulise vähi korral on radioterapia koos radiosensitiseeriva kemoterapiaga võimalik ravivalik genitaa-

lide säilitamiseks (1). Lokaalse tuumoriga patsientidel, kellele rakendati lähtuvalt kasvaja histoloogilisest vormist kombineeritud kemoterapiat, mis kõik sisaldasid ühe preparaadina tsisplatiini, saavutati hea ravivastus 72%-l patsientidest (14).

## HAIGUSJUHT

2014. aasta oktoobri alguses pöördus 58aastane naine Ida-Tallinna Keskaiglasse günekoloogi vastuvõtule, kaebuseks kolm nädalat tagasi paremale kubemepiirkonda tekkinud valutü sõlmeke. Transvaginaalsel ultraheliuuringul jäi kahtlus endomeetriumi hüperplaasia suhtes. Tuumorimarkerid olid negatiivsed ning PAP-test pahaloolumisust ei näidanud.

Patsient suunati edasi üldkirurgi vastuvõtule, kus kubeme lümfisõlm eemaldati histoloogiliseks uuringuks. Tegemist oli sarvestuva lamerakulise vähi metastaasiga. Kasvaja algkolde ja täpse leviku hindamiseks tehti patsiendile KT rindkerest, kõhust ja vaagnast, MRT vaagnapiirkonnast, tsüstoskoopia, hüsteroskoopia, koloskoopia ning positronemissioontomograafia-kompuutertomograafia (PET-KT). KT-s esinesid mõlemal pool iliaakaalselt suurenenud lümfisõlmed, paremal ingvinaalsel 2 cm suurune metastaatiline lümfisõlm. MRT vaagnapiirkonnast näitas patoloogiliselt suurenenud ning patoloogilise signaali ja kontrasteerumisega lümfisõlmi paremal ingvinaalsel ja parailiakaalsel (vt pilt 1). Tsüstoskoopial patoloogilisi muutusi ei leitud. Diagnostilisel hüsteroskoopial võetud biopsaadid emakakaelakanalist, endomeetriumi ja *vulva*'st olid maliigsuseta. Koloskoopias leiti *anus*'est 20 cm kaugusel ligi 10 mm läbimõõduga polüüp, biopsial

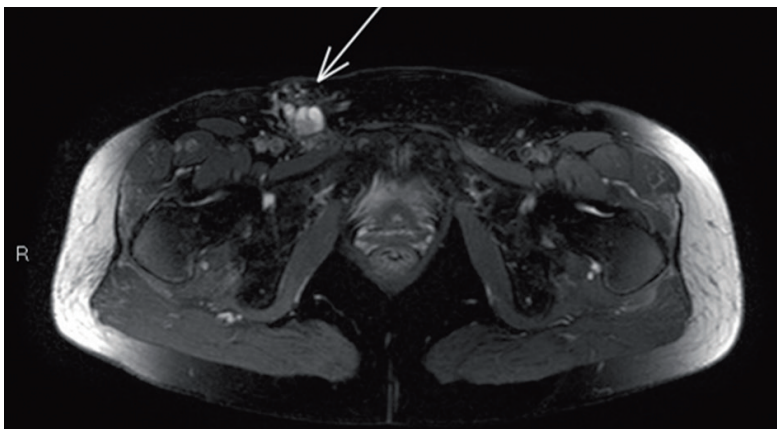
polnud tegemist pahaloolumulise leiuga. PET-KT uuringul ilmestusid metastaatilised lümfisõlmed paremal kubeme piirkonnas, paremal parailiakaalsel ja obturatoorsel, kuid tuumori algkollet uuringul nähtavale ei tulnud.

Tehtud uuringute ja kliinilise leiu alusel oli patsiendil tegemist teadmata algkoldega lamerakulise vähi lümfogeense levikuga vaagna ja kubeme lümfisõlmedesse. Onkosiiliumi otsusega määrati patsiendile kuratiivses doosis palliatiivne radioterapia. Põhja-Eesti Regionaalhaigla kiiritusraviosakonnas sai patsient kiiritusravi kubeme ja vaagna lümfisõlmedele (obturatoorsed, iliakaalsed, ingvinaalsed, presakraalsed) kogudoosis 50 Gy.

Septembris 2015 pöördus patsient günekoloogi vastuvõtule järelkontrolli. Läbivaatusel leiti ureetra avas mõnemillimeetrine polüüpjas vohand. Patsient suunati uroloogi vastuvõtule, kus tehti tsüstoskoopiline uuring ning võeti ureetrast biopsaat, kuid pahaloolumisust ei leitud.

Veebruaris 2016 oli korduval uroloogi vastuvõtul patsiendi läbivaatusel tunda ureetra välisavas tihe moodustus, mis palpatsioonil kergelt veritses. Tupest tuntavat infiltratsiooni ei täheldatud. Patsiendile tehti tsüstoskoopia, kus ureetra haiguslikud muutused lokaliseerusid ureetra välimises kolmandikus. Võeti kaks biopsaati, mille leid sobis mikroinvasiivsele lamerakulisele kartsinoomile. Patsiendile tehtud MRT-uuringus oli ureetra distaalne kolmandik muutunud signaaliga, kuid koelist massi ei kirjeldatud. Paremal parailiakaalsel olid kaks veidi suurenenud lümfisõlme, mujal lümfisõlmede suurenemist ei täheldatud. Täpsustava uuringuna tehti PET-KT-uuring, kus tuumori algkolle ureetras nähtavale ei tulnud ning haiguse kauglevikule viitavaid tunnuseid ei leitud. Samas täheldati võrreldes eelmiste PET-KT- ja KT-uuringutega paremal parailiakaalsel ja paremal ingvinaalsel kiiritusravi head raviefekti.

Onkoloogilise konsiiliumi otsusega planeeriti patsiendile ureetra distaalse osa reseksioon ning kiiruuringul negatiivsete reseksioonijoonte (R0) korral ureetra ava rajamine tuppe. Operatsioonil polnud siiski võimalik kasvavabuu reseksioonipiire saavutada, mistõttu tehti totaalne uretrektoomia koos epitsüstostoomi rajamisega. Operatsiooni järel oli kasvaja TNM-klasifikatsiooni järgi ypT1 ycN0 cM0 G2 pR0.



**Pilt 1.** Magnetresonantstomograafiline uuring näitab patoloogiliselt suurenenud lümfisõlmi paremal kubemes (2015. a jaanuar).

2016. aasta oktoobris pöördus patsient uuesti uroloogi konsultatsioonile, kaevates alakõhus väga tugevaid valusid, mida patsient seostas epitsüstostoomiaga. Patsiendil oli kindel soov epitsüstostoomist vabaneda. Seetõttu tehti patsiendile tsüstektomia ja rajati ureteroileokutaneostoomia uriini derivatsiooniks. Operatsioonipreparaadis oli histoloogiliselt tegemist tugevalt väljendunud kroonilis-aktiivse reaktiivse põletikuga kusepöies ja kusejuhas ning koldelise lameepiteliaalse metaplaasiaga, kuid pahaloomulisust preparaadis ei olnud.

2017. aasta veebruaris pöördus patsient uroloogi vastuvõtule järelkontrolli. KT-uuringul oli eelmise uuringuga võrreldes paremal iliakaalsel olev kahe lümfisõlme konglomeraat suurenenud ja vahetult kraniaalsemale lisandunud iliakaalsoonte ette uus suurenenud lümfisõlm. Kuna leid sobis haiguse progressiooniga, siis uro-onkoloogilise konsiiliumi otsusega alustati patsiendil palliatiivset keemiaravi GC-skeemi järgi ehk gemtsitabiini ja tsisplatiiniga. Augustis 2017 tehtud KT alusel olid olemasolevad kolded suuruselt vähenenud ning uusi koldeid polnud lisandunud, oli saavutatud haiguse remissioon.

## KOKKUVÕTE

Primaarne kusitivähk on harva esinev, mistõttu võib ebatüüpilise sümptomaatikaga kasvaja diagnoosimine osutada keeruliseks ja aeganõudvaks. Väga palju infot selle haiguse kohta pärineb haigusjuhtudest ning seetõttu puudub ka rahvusvaheliselt standarditud ravialgoritm. Lõplik ravimeetod sõltub patsiendi soost ning tuumori paiknemisest, staadiumist ja histoloogilisest vormist.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil puudub käsitatud haigusjuhuga seotud huvikonflikt.

## SUMMARY

### Primary urethral carcinoma: an overview of the literature and a case report

Maris Niibek<sup>1</sup>, Martin Kivi<sup>2</sup>

A 58-year-old woman was seeking medical aid because of a dense mass in her groin that had grown during the previous 3

weeks. Biopsy of the lymph node showed keratinizing squamous cell carcinoma whose primary origin was unknown. Therefore, pelvic and inguinal lymph node radiation therapy was provided. One year after the first symptom, a 1 cm polyp was detected in the urethra, and histology showed squamous cell carcinoma. The patient underwent a total urethrectomy. As epicystostomy caused intolerable irritation for the patient she underwent a cystectomy with ileal conduit. Four months later CT showed progression of the disease and the patient started receiving palliative chemotherapy. Currently the disease remains controlled. Primary urethral carcinoma (PUC) is a rare disease, accounting for less than 1% of genitourinary cancers. Because of its rarity, there are no standardized treatments for PUC and available treatments can vary between different institutions. However, the strategy in the treatment of PUC is generally determined by the gender of the patient, and the stage and location of the tumour.

## KIRJANDUS/REFERENCES

- Gakis G, Witjes JA, Compérat E, et al. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. European Association of Urology 2015. <http://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/>.
- Visser O, Adolfsson J, Rossi S, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48:456–64.
- Sui W, RoyChoudhury A, Wenske S, Decastro GJ, McKiernan JM, Anderson CB. Outcomes and prognostic factors of primary urethral cancer. *Urology* 2017;100:180–6.
- Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology* 2006;68:1164–8.
- Zhang M, Adeniran AJ, Vikram R, et al. Carcinoma of the urethra. *Hum Pathol* 2018;72:35–44.
- Zinman LN, Vanni AJ. Management of proximal primary urethral cancer: should multidisciplinary therapy be the gold standard? *Urol Clin N Am* 2016;43:505–13.
- McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010;254:31–46.
- Karnes RJ, Breau RH, Lightner DJ. Surgery for urethral cancer. *Urol Clin North Am* 2010;37:445–57.
- Blaivas JG, Flisser AJ, Bleustein CB, Panagopoulos G. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol* 2004;103:842–7.
- Traboulsi SL, Witjes JA, Kassouf W. Contemporary management of primary distal urethral cancer. *Urol Clin N Am* 2016;43:493–503.
- Smith Y, Hadway P, Ahmed S, Perry MJ, Corbishley CM, Watkin NA. Penile-preserving surgery for male distal urethral carcinoma. *BJU Int* 2007;100:82–7.
- Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer – a current perspective. *Nat Rev Urol* 2014;11:153–62.
- DiMarco DS, Dimarco CS, Zincke H, et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22:404–9.
- Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM, Munsell MF, Sircar K, Pagliaro LC. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. *Urol Oncol* 2013;31:1171–7.

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,  
<sup>2</sup> Centre of Urology, East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Maris Niibek [niibekmaris@hotmail.com](mailto:niibekmaris@hotmail.com)

Keywords: primary urethral carcinoma, urethrectomy, case report